

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Emanuela Perlain

AKUTNE KOMPLIKACIJE U DJECE I ADOLESCENATA
S RESTRIKTIVNIM TIPOM ANOREKSIJE NERVOZE

DIPLOMSKI RAD

Osijek, srpanj 2019.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek

Zavod za ispitivanje hrane i prehrane

Katedra za prehranu

Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

Nastavni predmet: Dijetoterapija

Tema rada je prihvaćena na VIII. sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj 2017./18. održanoj 28. svibnja 2018.

Mentor: izv. prof. dr. sc. *Ines Banjari*

Komentor: doc. prim. dr. sc. *Orjena Žaja*, dr. med.

Akutne komplikacije u djece i adolescenata s restriktivnim tipom anoreksije nervoze

Emanuela Perlain, 0177041292

Sažetak:

Anoreksija nervoza (AN) je najčešći i najteži poremećaj jedenja kompleksne i još nepotpuno razjašnjene etiologije. Komplikacije AN su rezultat adaptacije metabolizma na ekstremnu pothranjenost i mogu dovesti i do smrti. Liječenje je kompleksno jednako kao i sama bolest, a sama hospitalizacija ukazuje na iznimno teško stanje oboljelog. Zbog velike važnosti za kliničku praksu, cilj je bio ispitati učestalost akutnih komplikacija s obzirom na endotip. Analizirani su podaci za 183 djevojčice i djevojke hospitalizirane zbog AN. Poremećaj acidobazne ravnoteže češći je kod bulimičko-purgativnog (BP) endotipa (25,3 % vs 16,7 %; $p=0,003$), dok je hiperfosfatemija učestalija kod restriktivnog (R) endotipa (21,7 % vs 17,2 %; $p=0,009$). Nešto viši pH krvi kod BP endotipa ukazuje na purgativne tehnike kojima pacijentice pribjegavaju. Hiperfosfatemija kod R endotipa je potvrđena kao čimbenik rizika za akutno zatajenje bubrega jer je praćena povećanim kreatininom (16/22 s hiperfosfatemijom), nižom idealnom tjelesnom masom (52,25 kg vs 55,22 kg; $p=0,027$), značajnijim gubitkom mase (18,41 % vs 22,64 %; $p=0,031$), nižim feritinom ($p=0,021$) te višim transferinom ($p=0,020$) i klorom ($p=0,023$). Pacijentice kojima su serumske razine kalcija, magnezija i/ili kalija povišene imaju niži pH krvi (7,39 vs 7,42; $p<0,001$) te veće vrijednosti kreatinina (81,50 vs 73,82 μmol ; $p=0,025$) i ukupnih proteina (76,38 vs 74,36 g/L; $p=0,039$). Rezultati ukazuju na potrebu za pomnim praćenjem AN pacijenata kako bi se izbjegle metabolička alkalozia i akutno zatajenje bubrega. Ovi podaci su od iznimne važnosti kliničarima i jedinicama intenzivnog liječenja hospitaliziranih AN pacijenata.

Ključne riječi: Anoreksija nervoza, akutne komplikacije, poremećaji acidobazne ravnoteže, restriktivni endotip, bulimičko-purgativni endotip

Rad sadrži: 56 stranica
6 slika
11 tablica
0 priloga
75 literaturnih referenci

Jezik izvornika: Hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

- | | |
|---|---------------|
| 1. red. prof. dr. sc. <i>Ivica Strelec</i> | predsjednik |
| 2. izv. prof. dr. sc. <i>Ines Banjari</i> | član-mentor |
| 3. doc. prim. dr. sc. <i>Orjena Žaja</i> , dr. med. | član-komentor |
| 4. prof. dr. sc. <i>Daniela Čačić Kenjeric</i> | zamjena člana |

Datum obrane: 19. srpanj 2019.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD**GRADUATE THESIS**

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Food and Nutrition Research
Subdepartment of Nutrition
Franje Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Croatia

Scientific area: Biotechnical sciences

Scientific field: Food technology

Course title: Diet therapy

Thesis subject was approved by the Faculty Council of the Faculty of Food Technology Osijek at its session no. VIII held on May 28, 2018.

Mentor: *Ines Banjari*, PhD, assistant prof.

Co-Mentor: *Orjena Žaja*, MD, PhD, assistant prof.

Acute Complications in Children and Adolescents with Restrictive Anorexia Nervosa

Emanuela Perlain, 0177041292

Summary:

Anorexia nervosa (AN) is the most common and the most severe eating disorder with a very complex and still incompletely understood etiology. AN complications result from metabolic adaptations of the body to extremely severe malnutrition and can even result with death. Treatments is as complex as the disease itself, and hospitalization emphasizes the severity of a patient. Due to immense importance for clinical practice, the aim was to analyse the prevalence of acute complications in different endotypes of AN. Data for 183 children and adolescents (all females) hospitalized due to AN were analyzed. Acid-base disorder was more common in binge-purging (BP) endotype (25.3 % vs 16.7 %; $p=0.003$), while hyperphosphatemia was more common in restrictive (R) endotype (21.7 % vs 17.2 %; $p=0.009$). Slightly higher blood pH in BP is indicative of purgative techniques used by these patients. Hyperphosphatemia in R endotype was confirmed as a risk factor for acute kidney failure because it is accompanied by increased creatinin (16/22 with hyperphosphatemia), lower Ideal Body Weight (52.25 kg vs 55.22 kg; $p=0.027$), more significant weight loss (18.41 % vs 22.64 %; $p=0.031$), lower ferritin ($p=0.021$) and higher transferin ($p=0.020$) and chloride ($p=0.023$). Patients with elevated serum levels of calcium, magnesium and/or potassium have lower blood pH (7.39 vs 7.42; $p<0.001$) and higher creatinin (81.50 vs 73.82 μmol ; $p=0.025$) and total proteins (76.38 vs 74.36 g/L; $p=0.039$). The results emphasize the need to closely monitor AN patients for metabolic alkalosis and acute kidney failure, making them very useful for clinicians and intensive clinical care for hospitalized AN patients.

Key words: Anorexia nervosa, acute complications, acid-base disorders, restrictive entotype, purgative endotype

Thesis contains: 56 pages
6 figures
11 tables
0 supplements
75 references

Original in: Croatian

Defense committee:

- | | |
|--|---------------|
| 1. <i>Ivica Strelec</i> , PhD, prof. | chair person |
| 2. <i>Ines Banjari</i> , PhD, associate prof. | Supervisor |
| 3. <i>Orjena Žaja</i> , MD, PhD, assistant prof. | co-supervisor |
| 4. <i>Daniela Čačić Kenjeric</i> , PhD, prof. | stand-in |

Defense date: July 19, 2019

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ines Banjari na prenesenom iskustvu te nesebičnoj potpori tokom izrade diplomskog rada.

Hvala svim profesorima Prehrambeno – tehnološkog fakulteta Osijek uz koje sam imala priliku steći nova znanja.

Hvala mojoj obitelji, prijateljima te svim kolegama i kolegicama koji su bili uz mene sve ove godine i s kojima sam dijelila studentske dane.

Draga mama, ovaj rad posvećujem tebi.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. DEFINICIJA POREMEĆAJA JEDENJA	4
2.2. ANOREKSIIA NERVOZA	5
2.3. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA POJAVU I RAZVOJ BOLESTI.....	8
2.3.1. Sociokulturni čimbenici	9
2.3.2. Biološki čimbenici	10
2.3.3. Psihološki čimbenici.....	12
2.4. MEDICINSKE KOMPLIKACIJE AN.....	14
2.4.1. Gastrointestinalne i dermatološke komplikacije	14
2.4.2. Kardiološke i neurološke komplikacije	16
2.4.3. Endokrinološke komplikacije	18
2.4.4. Poremećaji elektrolita i acidobazne ravnoteže.....	20
2.5. LIJEČENJE.....	23
2.5.1. Enteralna i parenteralna prehrana.....	25
2.5.2. Realimentacijski sindrom.....	27
3. EKSPERIMENTALNI DIO	29
3.1. ZADATAK	30
3.2. ISPITANICE I METODE	30
3.2.1. Ispitanice	30
3.2.2. Metode	31
3.2.3. Statistička obrada	33
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	35
4.1. OPĆE KARAKTERISTIKE ISPITANICA	36
4.2. BIOKEMIJSKI POKAZATELJI I ACIDOBAZNI STATUS KRVII.....	39
4.3. POREMEĆAJ ACIDOBAZNE RAVNOTEŽE I ELEKTROLITA.....	42
5. ZAKLJUČCI	47
6. LITERATURA	49

Popis oznaka, kratica i simbola

5-HT	5-hidroksitriptamin ili serotonin
ACC	Prednji cingularni korteks (eng. <i>anterior cingulate cortex</i>)
ACTH	Adenokortikotropni hormon
ADH	Antidiuretski hormon ili vazopresin
ALT	Alanin-aminotransferaza
AMC	Prosječna vrijednost mišića nadlaktice (eng. <i>Arm muscle circumference</i>)
AMC	Prosječna vrijednost mišića nadlaktice (eng. <i>Arm muscle circumference</i>)
AN	Anoreksija nervoza
AST	Aspartat-aminotransferaza
ATP	Adenozintrifosfat
BMD	Mineralna gustoća kostiju (eng. <i>bone mineral density</i>)
BN	Bulimija nervoza
EDNOS	Nespecifični poremećaj jedenja
FSH	Folikulo-stimulirajući hormon
fT ₃	Slobodan trijodtironin (eng. <i>free triiodothyronine</i>)
GH	Hormon rasta, (eng. <i>growth hormone</i>)
GnRH	Gonadoliberin
GM	Siva moždana tvar (eng. <i>grey matter</i>)
HPA	Hipotalamus – hipofiza – adrenalna žlijezda osovina (eng. <i>hypothalamic pituitary adrenal axis</i>)
HPG	Hipotalamus – hipofiza – spolne žlijezde osovina (eng. <i>hypothalamic pituitary gonade axis</i>)
HPT	Hipotalamus – hipofiza - štitna žlijezda osovina (eng. <i>hypothalamic pituitary thyroid axis</i>)
IBW	Idealna tjelesna masa (eng. <i>ideal body weight</i>)
IGF-1	Inzulinu sličan faktor rasta 1 (eng. <i>insulin growth-factor 1</i>)
ITM	Indeks tjelesne mase (eng. <i>Body Mass Index</i>)
LH	Luteinizirajući hormon
MAC	Prosječan opseg srednjeg djela nadlaktice (eng. <i>Upper mid-arm circumference</i>)

PCOS	Sindrom policističnih jajnika
PN	Parenteralna prehrana (eng. <i>parenteral nutrition</i>)
PPN	Parcijalna parenteralna prehrana (eng. <i>partial parenteral nutrition</i>)
PTH	Paratiroidni hormon
SIADH	Sindrom nepravilnog lučenje antidiuretskog hormona (eng. <i>syndrome inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>)
SMA	Gornja mezenterična arterija (eng. <i>superior mesenteric artery</i>)
T ₄	Tiroksin
TM	Tjelesna masa
TPN	Potpuna parenteralna prehrana (eng. <i>total parenteral nutrition</i>)
TSF	Kožni nabor tricepsa (eng. <i>Triceps skinfold thickness</i>)
WM	Bijela moždana tvar (eng. <i>white matter</i>)

1. UVOD

Poremećaji jedenja u koje spadaju anoreksija nervoza, bulimija nervoza, kompulzivno prejedanje te drugi nespecifični poremećaji predstavljaju kompleksan set obrazaca ponašanja u čijoj osnovi se nalazi poremećen odnos prema jelu, hrani, percepciji vlastitog tijela te doživljavanju i ispoljavanju vlastitih emocija, posebice negativnih (Napolitano i sur., 2019). Anoreksija nervoza (AN) pogađa sve društvene slojeve, bez rasne ili geografske razlike; tipično je vezana za ženski spol, ali se sve češće susreće u dječaka, posebno u mlađim dobnim skupinama (Žaja, 2014). Kako bi se razumio poremećaj jedenja potrebno je uzeti u obzir okolišne ili socijalne čimbenike (traumatska iskustva, obiteljski čimbenici, stil privrženosti, uključenost u sportske aktivnosti), psihološke čimbenike (osobine ličnosti i sl.), biološke čimbenike (povijest poremećaja jedenja u obitelji, komorbideitet sa drugim dijagnozama, pubertet, pretilost) te kulturološke čimbenike (utjecaj medija i šire okoline) (Batista, 2014). Gladovanje dovodi do poremećaja općeg zdravstvenog stanja: anemije, oštećenja bubrežne funkcije, kardiovaskularnih tegoba, osteoporoze. S druge strane, u kliničkoj slici izraženi su različiti metabolički i endokrini poremećaji; od poremećaja spolnih hormona (sniženi LH i FSH), supresije TSH, rezistencije tkiva na hormon rasta i povišene razine kortizola. Tijek bolesti vrlo je varijabilan. Pojedine se osobe potpuno oporave, neke pokazuju fluktuaciju tjelesne mase s povremenim relapsom, a u drugih se tijekom godina razvija kroničan oblik bolesti (Samobol i Cikač, 2015). Stvarna je opasnost razvoja hipokalemije, hipokloremičke alkaloze uz purgativni endotip AN, hiponatrijemije, dehidracije, hipokalcemije, hipomagnezemije te hipofosfatemije kao glavne značajke realimentacijskog sindroma (Žaja, 2014). Najznačajnija medicinska komplikacija je preuranjena smrt. Rizik od smrti je za oboljele od AN 6,2 veći u odnosu na generalnu populaciju, a stopa smrtnosti iznosi 5,1 na 1000 osoba. Stopa smrtnosti je 12 puta veća u žena s AN starosti 15 – 24 godina u odnosu bilo koji drugi uzrok. Jedan od pet smrtnih ishoda u AN je uzrokovan suicidom. Stoga, poremećaji jedenja predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem (Schaumberg i sur., 2017). Cilj diplomskog rada bio je ispitati promjene u acidobaznom statusu te statusu elektrolita kod oboljelih od AN hospitaliziranih u Centru za poremećaje u jedenju djece i adolescenata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Zagreb.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. DEFINICIJA POREMEĆAJA JEDENJA

Poremećaji jedenja spadaju među najučestalije psihičke poremećaje koji zahvaćaju milijune ljudi diljem svijeta - neovisno o dobi, spolu, rasi, nacionalnosti, obiteljskim i društvenim prilikama (Schaumberg i sur., 2017).

Karakterizira ih trajno poremećen odnos prema jelu i slici o izgledu vlastitog tijela koji dovodi do poremećenog unosa hrane, znatnog oštećenja fizičkog i psihoemocionalnog zdravlja. Na jednom kraju spektra nalaze se poremećaji jedenja kod kojih je krajnji cilj mršavljenje, a na drugom kraju spektra nalaze se poremećaji koji rezultiraju prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću (Žaja i sur., 2014).

Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM–V, Jukić i Arbanas, 2014) među poremećaje jedenja ubrajaju se anoreksija nervoza (AN), bulimija nervoza (BN), poremećaji prejedanja (eng. *binge eating disorders*) te ostali nespecifični poremećaji hranjenja i jedenja – atipična AN, atipična BN, purgativni poremećaji te sindrom noćnog hranjenja i nespecifični poremećaji (EDNOS). Pretilost, iako u svojoj osnovi sadrži elemente poremećaja hranjenja, ne spada u domenu psihičkih već metaboličkih poremećaja koji se mogu očitovati širokim spektrom medicinskih komplikacija i popratnih oboljenja (dislipidemija, hipertenzija, povećan kardiovaskularni rizik, hiperglikemija, dijabetes tipa 2 i dr.) (Day i sur., 2009; Sainsbury i sur., 2018)

Osim gore navedenih klasificiranih poremećaja, u novije vrijeme sve je veća učestalost i drugih neslužbenih poremećaja koji, iako manje poznati, također predstavljaju veliki zdravstveni rizik poput:

- pregoreksije (provođenje restriktivne dijeta tijekom trudnoće kao strah od debljanja),
- ortoreksije (konzumiranje isključivo „zdrave“ hrane, strah od svega što nije nutritivno kvalitetno),
- manoreksije (anoreksija kod muškaraca),
- bigoreksija (težnja za što većom mišićnom masom i mišićavijim tijelom), te
- dijabulimija (izbjegavanje uzimanja inzulina kod oboljelih od dijabetesa tipa 1 u želji za gubitkom kilograma) i brojni drugi (Dell'Osso i sur., 2016).

Brojne studije ukazuju na sve veću učestalost poremećaja u jedenju što potvrđuju Galmiche i sur. (2019) koji su u svom pregledom radu ustanovili porast broja oboljelih na 7,8 % za period

2013. – 2018. godine u odnosu na 3,5 % za period 2000.-2006. godine. Anoreksija nervoza je psihička bolest sa najvećom stopom smrtnosti među oboljelima (Westmoreland i sur, 2016).

2.2. ANOREKSIJA NERVOZA

AN je poremećaj jedenja u kojem oboljeli teže što većoj redukciji tjelesne mase odnosno za cilj imaju ekstremnu mršavost. Zbog poremećene slike tijela, čak i kad dosegnu svoju idealnu masu, i dalje su nezadovoljni te postavljaju nove, niže granice tjelesne mase koje žele doseći. Bitno je naglasiti kako je u najvećem broju slučajeva, idealna masa kojoj anoreksičari teže daleko niža od preporučene mase za njihovu dob, spol i visinu.

Ovisno o načinima pomoću kojih oboljeli nastoje postići svoj cilj, razlikujemo 2 podtipa:

- *restriktivni tip* za koji je karakterističan ekstremno nizak kalorijski unos te
- *bulimičko–purgativni tip* koji uz normalan ili niži kalorijski unos provodi neki od oblika kompenzatornog ponašanja poput korištenja laksativa, diuretika, pretjeranog vježbanja ili čak povraćanja, a kako bi na taj način potrošile unesene kalorije (Žaja i sur., 2014.).

Dijagnostički kriteriji za anoreksiju se postavljaju prema već spomenutoj DSM-V klasifikaciji (Jukić i Arbanas, 2014) a podrazumijevaju:

- Trajno ograničavanje kalorijskog unosa koje dovodi do značajnog smanjenja tjelesne mase (u kontekstu minimalne očekivane mase za dob, spol, razvojnu fazu i tjelesno zdravlje).
- Postojanje snažnog straha od dobivanja na masi ili postajanja debelim/debelom ili trajno ponašanje koje ometa dobivanje na masi (unatoč *značajno niskoj masi*).
- Iskrivljeno doživljavanje svoje mase ili oblika tijela, pretjeran utjecaj oblika tijela i mase na procjenjivanje samog/same sebe ili trajni nedostatak prepoznavanja ozbiljnosti trenutne niske tjelesne mase.

Prisutan je intenzivan strah od prirasta na tjelesnoj masi i debljanja bez obzira na *značajno nisku tjelesnu masu* definiranu kao indeks tjelesne mase (ITM) manji od 5. centile za dob i spol a koja služi kao dijagnostički kriterij kod oboljelih do 18 godina starosti. Oboljeli u većini slučajeva negiraju prisutnost bolesti (Žaja, 2014).

Bolest najčešće zahvaća adolescentsku populaciju, a osobe ženskog spola su u većem riziku za razvoj bolesti od osoba muškog spola. Osim biološke predispozicije, važnu ulogu u razvoju

bolesti čine i društvene okolnosti, psihološki profil osobe ali i sama genetska predispozicija (Napolitano i sur., 2019).

Pothranjenost u AN i kao i posljedice koje proizlaze iz iste ovise o trajanju, broju i težini pojedinih epizoda samoizgladnjivanja, ali i dobi pojave bolesti u odnosu na normalna fiziološka razdoblja rasta i spolnog razvoja. Ukoliko se bolest javi prije pojave prvih znakova puberteta, govorimo o preadolescentnoj ili dječjoj AN. Razvoj bolesti za vrijeme pubertetskog sazrijevanja naziva se pubertetskom AN, a nakon završetka puberteta, koji se za djevojčice poklapa s pojavom menstruacije i uspostavljanja menstrualnih ciklusa, naziva se postpubertetskom AN-om (Jurčić, 2004).

Prema rezultatima istraživanja provedenog 2017. godine u Italiji, na uzorku od 387 adolescenata u dobi od 14 do 20 godina, Napolitano i suradnici su došli do zaključka kako 38,8 % svih ispitanika osjeća strah od debljanja, a njih čak 27 % žele biti mršaviji. Među ispitanicima koja osjećaju strah od debljanja, čak 54 % su žene što je slično rezultatima istraživanja provedenog u Francuskoj (Deschamps i sur., 2015) gdje je ustanovljeno kako čak 41 % adolescentica u dobi od 12 do 18 godina osjećaju strah od debljanja.

Društveni ideali ljepote i mršavosti mogu potaknuti razvoj bolesti u osjetljivih pojedinaca sa genetskom predispozicijom uz prisustvo anksioznosti kao i perfekcionistačke crte ličnosti. Smatra se da gladovanje i povraćanje umanjuju osjećaj anksioznosti koji je prisutan u oboljelih nakon jela preko serotonergičkih puteva (Westmoreland i sur, 2016.).

Rano prepoznavanje simptoma bolesti od strane obitelji i zdravstvenih djelatnika je ključni korak u pravovremenom postavljanju dijagnoze bolesti kao i o uspješnom ishodu liječenja iste. Anoreksične osobe mogu dugo negirati postojanje bolesti, a u isto vrijeme biti potpuno svjesne rizika koji poremećaj nosi sa sobom. U nastojanju da svoju bolest sakriju, često se izoliraju od društva i obitelji, izbjegavaju druženja koja uključuju jelo, preskaču obroke, pronalaze razna opravdanja za svoja ponašanja i postupke te manipuliraju znanstvenim i zdravstvenim činjenicama.

Neki od najčešćih simptoma bolesti na koje je potrebno obratiti pažnju nalaze se u **Tablici 1.**

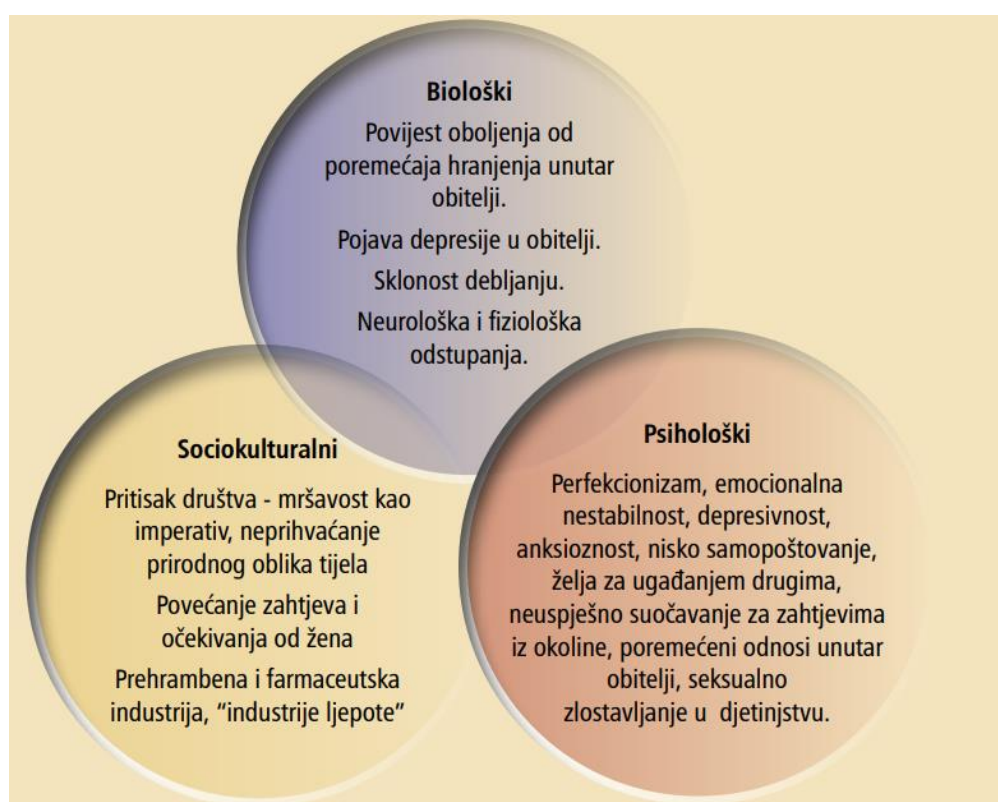
Tablica 1 Neki od najčešćih simptoma koji se javljaju kod poremećaja u jedenju (ZZJZ, 2014)

- Opterećenost hranom (npr. kada osoba pridaje veliku pozornost tome što će jesti, kada, gdje)
- Izbjegavanje obroka u društvu
- Nisko samopoštovanje
- Držanje stroge dijeta (ni pod koju cijenu se ne smiju prekršiti određena pravila dijeta)
- Temeljenje vlastite vrijednosti na izgledu (ako sam mršava vrijedim, ako nisam mršava ne vrijedim)
- Osjećaj krivnje nakon obroka
- Dijeljenje hrane na „dobru“ i „lošu“, „zabranjenu“ i „dozvoljenu“
- Iskrivljeno viđenje svog tijela (osoba se vidi debljom nego što zaista je)
- Sklonost pretjeranom kontroliranju osjećaja ili pak naglim promjenama raspoloženja i depresiji
- Vježbanje „pod svaku cijenu“ s ciljem gubitka kilograma (izvršavanje zadanog plana vježbanja bez obzira na eventualne ozljede ili na to kako se osoba trenutno osjeća)
- Osjećaj gubitka kontrole pri jedenju (posebno kad osoba jede hranu koju inače zabranjuje sama sebi)
- Povremeno povraćanje nakon obroka ili razmišljanje o povraćanju
- Česti odlasci u toalet nakon obroka (puštanje vode kako bi se prikrio zvuk povraćanja)
- Brojanje kalorija
- Jedenje u tajnosti
- Korištenje laksativa s ciljem mršavljenja
- Nagle promjene u tjelesnoj masi
- Crno-bijelo razmišljanje („sve“ ili „ništa“)
- Izražen snažan osjećaj krivnje ako se propusti tjelesna aktivnost kojoj je za cilj bilo mršavljenje
- Često započinjanje i prekidanje dijeta
- Često vaganje

2.3. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA POJAVU I RAZVOJ BOLESTI

Poremećaji hranjenja nastaju kao posljedica spleta bioloških, psiholoških i sociokulturnih čimbenika koji međusobno utječu jedan na drugi. Pretpostavka je da su genetski predisponirani pojedinci za razvoj poremećaja hranjenja najosjetljiviji na društvene pritiske i okolišne čimbenike. Rizik se povećava ukoliko su prisutne određene crte ličnosti poput perfekcionizma i niskog samopoštovanja te ukoliko u obitelji postoji povijest oboljenja od poremećaja hranjenja. Problemi unutar kruga obitelji također mogu doprinijeti razvoju bolesti ukoliko se radi o disfunkcionalnim obiteljskim odnosima, zlostavljanju, nerealnim očekivanjima i dr. (ZZJZ, 2014; Schaumberg i sur, 2017).

Na **Slici 1.** je prikazana trijada sociokulturnih, bioloških i psiholoških čimbenika koji povećavaju rizik za razvoj bolesti.



Slika 1 Neki od čimbenika koji utječu na pojavu i razvoj AN
(ZZJZ, 2014)

2.3.1. Sociokulturni čimbenici

Prvi primjeri samoizgladnjivanja datiraju još iz Srednjeg vijeka, a deprivacija od hrane korištena je u religijske svrhe. Razlika između „svete anoreksije“ odnosno „anoreksije mirabilis“ u odnosu na današnji tip AN je u tome što naglasak nije bio na izgledu tijela, već se izgladnjivanje smatralo osobnom žrtvom kako bi se postigle veće razine svijesti i duhovnosti. Tijekom perioda Renesanse, izgladnjivanje se sve manje dovodi u vezu sa religijom, a sve je veći fokus na sam izgled tijela. Morton je u svom radu iz 1770. godine ustanovio da poremećaj uzrokuje „bolesno i morbidno stanje uma“ pridajući tako značaj psihološkom aspektu poremećaja. Ideal ženske figure se mijenjao kroz godine i desetljeća, a punašniji i okrugliji tip ženskog tijela – kakav je nekad smatran idealom, danas je zamijenjen mršavijim i vitkijim tipom. Mršavost kao imperativ postaje sinonim za zdravlje, ljepotu, uspješnost, inteligenciju i brojne druge poželjne karakteristike (Dell’Osso i sur., 2016).

Današnje sociokulturalne prilike uvelike se razlikuju od onih u prošlom desetljeću, a pogotovo u prošlim stoljećima. Trendovi se brže mijenjaju, informacije su brzo i lako dostupne, fokus na samom izgledu vanjskog tijela je nikad značajniji, a društvene mreže su postale itekako moćan alat i medij za informiranje, ali i manipulaciju.

Socijalni pritisak koji stvaraju komunikacijski masovni mediji – upravo poput društvenih mreža, propagira ideju da je potrebno postići „ideal ljepote“ naglašavajući mršavost za žene, a mišićavost tijela za muškarce. O utjecaju masovnih medija na doživljaj vlastitog tijela kao i o riziku za razvoj poremećaja jedenja Macedo Uchoa i suradnici su 2017. proveli istraživanje na 1011 brazilskih adolescenata. Rezultati su pokazali kako je 45,3 % ispitanika pod umjerenim ili snažnim utjecajem medija pri čemu su djevojčice pod većim pritiskom u odnosu na dječake. Značajan je podatak da je veći utjecaj na djevojčice koje imaju povišen ITM u odnosu na djevojčice sa normalnim i nižim ITM. Kod ispitanika koji su pod umjerenim ili snažnim utjecajem medija, vjerojatnost da će razviti osjećaj nezadovoljstva izgledom je 7 puta veća za dječake, odnosno 8 puta veća za djevojčice u odnosu na ispitanike koji nisu pod utjecajem medija. Upravo je nezadovoljstvo vlastitim izgledom tijela u pozitivnoj korelaciji sa rizikom od razvoja poremećaja jedenja i to 16 puta veći rizik za djevojčice a 13 puta veći za dječake.

Osim utjecaja medija, i odabir zanimanja može biti rizičan čimbenik ukoliko se uz zanimanje vežu određene društvene pretpostavke ili norme.

Od profesionalnih plesača, poput balerina i baletana, se očekuje da budu vitki i snažni, da njihovi pokreti budu tehnički ispravni, a estetski graciozni, izvedbe bez greške te da uz sve to

održavaju nisku tjelesnu masu. Modeli su pod pritiskom da uvijek izgledaju savršeno i dotjerano, da udovoljavaju potrebama i željama dizajnera te da njeguju mršav ali i zdrav izgled. Dokazano je da u odnosu na ostalu studentsku populaciju, balerine i modeli imaju iskrivljeniju sliku vlastitog tijela, percipiraju se debljima no što jesu i u većem su riziku za razvoj poremećaja hranjenja (Zoletić i Duraković-Belko, 2009).

Za sada nema čvrstih dokaza o utjecaju rase, nacionalnosti te ekonomskom statusu na rizik za razvoj poremećaja, no sve je učestalija incidencija poremećaja u zemljama Azije i Srednjeg Istoka (Schaumberg i sur, 2017).

2.3.2. Biološki čimbenici

Žene su većem riziku za razvoj poremećaja u odnosu na muškarce, a bolest se puno češće javlja u mlađoj u odnosu na stariju populaciju. Smatra se da se 85 % svih poremećaja manifestira prije 20. godine starosti a najkasnije do 25. godine. Učestalost poremećaja je iznimno rijetka za osobe mlađe od 13 godina, no nije nemoguća (Jagielska i Kacperska, 2017)

U longitudinalnoj studiji tijekom 10 godina pratio se utjecaj nastupa spolnog sazrijevanja na pojavu simptoma poremećaja u jedenju. Djevojčice koje su u pubertet ušle rano i imale ranu menstruaciju, imale su znatno više simptoma u smislu negativne slike tijela i težnji da smršave u odnosu na djevojke s kasnijim spolnim sazrijevanjem. Po svemu izgleda da kasnija pojava menstruacije, što samo po sebi nosi manji rizik od pretilosti, ima protektivnu ulogu glede preokupacije izgledom, samovrednovanja i težnje za vitkošću (Jurčić, 2004). Žene oboljele od AN imaju izuzetno niske razine gonadotropina, estrogena i progesterona. Povećana incidencija poremećaja za vrijeme puberteta povezuje se sa aktivatorskim djelovanjem estrogena na što upućuju i rezultati istraživanja koji su dokazali čvrstu vezu između razina estradiola iz sline i subkliničkih simptoma AN (Asarian i Geary, 2013).

U usporedbi sa ženama koje ne boluju od sindroma policističnih jajnika (PCOS), žene oboljele od PCOS-a imaju veću prevalenciju poremećaja jedenja (11 % naprema 7,6 %) i niže samopouzdanje (31,7 % naprema 24,2 %) (Tay i sur., 2019).

Homoseksualna orijentacija kod muškaraca se smatra rizičnim čimbenikom s obzirom da imaju iskrivljeniju sliku vlastitog tijela u odnosu na heteroseksualne muškarce. Kod homoseksualnih žena, dokazi su dvojbeni s obzirom da neke studije dovode u vezu seksualnu orijentaciju sa iskrivljenom slikom tijela dok druge nisu utvrdile tu poveznicu. Neprikladno reguliranje

tjelesne mase u vidu izgladnjivanja i korištenja laksativa je učestalije u homoseksualnih parova u odnosu na heteroseksualne. Prema istraživanju čak 16 % transrodnih osoba boluje od poremećaja hranjenja zbog iskrivljene slike tijela, u odnosu na 2 % muškaraca odnosno 4 % žena cisrodne orijentacije (osobe čiji je rodni identitet istovjetan spolu) (Schaumberg i sur., 2017).

Jedan od okidača za razvoj poremećaja može biti i povijest bolesti u obitelji. Ženski potomci osoba sa anamnezom poremećaja hranjenja su u 11 puta većem riziku za razvoj bolesti od potomaka zdravih individua (Bulik i sur., 2019).

Kod oboljelih od AN, utvrđene su promijenjene koncentracije serotonina, dopamina te noradrenalina. Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5-HT) spada u skupinu neurotransmitera te, između ostalog, sudjeluje u regulaciji apetita ali i raspoloženja. Sintetizira se iz aminokiseline triptofan koju pospješuje inzulin i pospješuje prijelaz triptofana kroz krvno-moždanu barijeru uz pomoć transportnih proteina. Polimorfizmi (*Val158Met*, *Val66Met*) na genima koji kodiraju za sintezu 5-HT i pripadajućih transportnih proteina *HTR2A* su pronađeni kod oboljelih od AN. Pretpostavlja se da je u bolesnika s anoreksijom nervozom prisutna preosjetljivost serotoninergičkih receptora, što ima za posljedicu smanjen unos hrane (Kaštelan i Koršić, 2004; Baker i sur., 2017).

Crijevna mikrobiota proizvodi značajnu količinu bioaktivnih metabolita (acetat, butirat, propionat i druge kratkolančane masne kiseline) koji utječu na imuni sustav, središnji živčani sustav, ekspresiju gena te metabolizam domaćina. Rezultati istraživanja kojeg su 2017. godine proveli Borgo i suradnici upućuju na disbalans u sastavu crijeвне mikroflore ali i u sastavu metabolita. Kod oboljelih od AN poremećena je ravnoteža između prisustva gram pozitivnih i gram negativnih bakterijskih vrsta. Iz mikroflore ispitanika izoliran je veći broj bakterija iz koljena *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* te porodice *Enterobacteriaceae* dok je smanjen broj bakterija iz koljena *Firmicutes* (rod *Ruminococcus*, *Roseburia* i *Clostridium*) a čija je glavna uloga fermentacija ugljikohidrata. Sukladno tome, analizom fekalne mase su utvrđene i niže koncentracije acetata i butirata. Dokazano je da koncentracija butirata negativno korelira sa razvojem depresije i anksioznosti, stoga niže koncentracije butirata kod oboljelih od AN mogu biti jedan od čimbenika razvoja depresije i anksioznosti. Kod pretilih ljudi, primijećen je suprotan trend – prevladavaju bakterije iz koljena *Firmicutes* u odnosu na *Bacteroidetes* (Borgo i sur., 2017).

2.3.3. Psihološki čimbenici

Crte ličnosti mogu utjecati na nastanak i ishod poremećaja. Pefekcionizam i opsesivno-kompulzivne crte ličnosti predisponiraju osobu za razvoj poremećaja jedenja, a postoje i teorije da restriktivni oblik anoreksije i opsesivno-kompulzivni poremećaj ličnosti imaju iste uzroke. Razvoj bolesti prate i interpersonalne te afektivne poteškoće kao i niže razine samopoštovanja (Batista i sur., 2018; Žaja i sur, 2014).

Oboljeli od AN koriste predvidive i kontrolirane obrasce ponašanja kako bi se suočili sa određenom negativnom emocijom: fokusiraju se na hranu, jedenje, oblik tijela i masu, ubrzo postaju zabrinuti, povlače se u svoj unutarnji svijet. Izgladnjivanje i mršavljenje postaju mehanizmi za suočavanje sa negativnim emocijama i tjeskobom, pri čemu oboljeli stvaraju osjećaj prividne unutarne kontrole, jer kontrolirajući svoju masu na neki način kontroliraju i svoje emocije te ih potiskuju (Oldeshaw i sur., 2019).

Poremećaji jedenja su strogo povezani sa raspoloženjem i anksioznošću, a otprilike 50 % adolescenata koji boluju od AN ispunjavaju kriterije za razvoj barem jednog psihičkog poremećaja. Poteškoće sa socijalizacijom i nedostatak asertivnog ponašanja su čimbenici koji doprinose nastanku ali i trajanju bolesti (Westmoreland i sur., 2016).

Smatra se da se AN može razviti od značajno poremećenih odnosa unutar obitelji, a posebice između djeteta i majke. U osnovi bolesti nalazi se nedostatak u razvoju autonomije zbog roditeljske nametljivosti i pretjerane kontrole, postavljanju visokih očekivanja, zbog poticanja ovisnosti djeteta i razvoja "lažnog sebstva". Potreba za hranom se često izjednačuje sa roditeljskim željama i potrebama, a oboljeli teže ispuniti očekivanja – kako roditelja, tako i svoje okoline. Ovaj emocionalni hendikep u izražavanju vlastitih emocija i formiranja vlastitog „ja“ postaje vidljiv u adolescenciji kada se bolest najčešće i manifestira (Vidović, 2009; Sarner Levin i sur, 2018).

Hormon oksitocin, čija je uloga od iznimne važnosti tokom perioda trudnoće, dojenja i rane interakcije između majke i djeteta također doprinosi razvoju poremećaja. Osobine i stanja dojilje poput anksioznosti, zaokupljenosti poimanjem vlastitog tijela, poremećaja hranjenja majke, uhranjenost majke, loše prehrambene navike majke, štetne navike pušenja, uzimanje alkohola ili drugih sredstava ovisnosti, mijenjanje prehrambenih navika djeteta, povezane su s većom incidencijom poremećaja hranjenja u djece. Rano stavljanje djeteta na prsa povezano

je i s manjom učestalošću poremećaja hranjenja u djece, ali i kod majki nakon poroda, upravo zbog međusobne pozitivne interakcije majke i djeteta. Istraživanje je pokazalo da žene sa poremećajem hranjenja imaju više poteškoća sa hranjenjem svoje djece kao i kod uspostavljanja emocionalne veze te kod prilagođavanja novoj, majčinskoj ulozi (Zakanj i Grgurić, 2004)

Nadalje, oboljeli od AN u akutnoj fazi bolesti imaju niže razine oksitocina u odnosu na zdravu populaciju što utječe na raspoloženje ali i emocionalnu inteligenciju, dok su s druge strane pronađene povišene koncentracije postprandijalnog oksitocina. Poznato je da oksitocin ima anoreksigenički učinak, odnosno da suzbija apetit i želju za hranom. Jedna od hipoteza ovu pojavu objašnjava činjenicom da su snižene razine oksitocina adaptivni odgovor organizma na dugotrajno gladovanje i malnutriciju što pozitivno korelira sa nastankom depresije, ali i razvojem anksioznosti. Nadalje, viša razine postprandijalnog oksitocina se također smatra obrambenim odgovorom organizma, jer suzbija strah i stres od konzumacije hrane a koji je u oboljelih itekako prisutan (Giel i sur., 2018).

2.4. MEDICINSKE KOMPLIKACIJE AN

Poremećaji u jedenju utječu negativno na gotovo cijeli organizam i organske sustave. Kod AN, zdravstvene komplikacije nastaju kao posljedica gubitka na masi i malnutricije. Iako se kao dijagnostički kriterij u obzir uzima značajno niska TM još uvijek je dvojbeno koji točno ITM je povezan sa određenim zdravstvenim komplikacijama (Westmoreland, 2016).

U bolesnika s AN dolazi do promjena u gotovo svim hormonskim sustavima. S obzirom na restriktivni način prehrane koja može uključivati neke od oblika kompezatornog ponašanja, oboljeli su pothranjeni i u ozbiljnom deficitu pojedinih makronutrijenata: cinka, bakra, vitamina B skupine (tiamin, riboflavin, piridoksin). Posebno je značajan deficit tiamina koji, zajedno sa ostalim vitaminima B skupine, sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata (Winston, 2012).

2.4.1. Gastrointestinalne i dermatološke komplikacije

Među najučestalije gastrointestinalne tegobe se ubrajaju otežano i usporeno pražnjenje želuca i crijeva što može biti popraćeno mučninom, abdominalnom boli, nadutošću, osjećajem punoće, ali i gubitkom volje za hranom. Zbog zadržavanja hrane, može doći do pojave žgaravice, refluksa i konstipacije. U kasnijim fazama bolesti, zbog iznimno dugog gladovanja može doći do disfagije. Zbog oslabljenih i nekoordiniranih kretnji mišića jednjaka, oboljeli otežano guta hranu, a može doći i do razvoja aspiracijske pneumonije (Westmoreland, 2016).

SMA sindrom (eng. *superior mesenteric artery syndrome*) nastaje kao posljedica razgradnje masnih jastučića između gornje mezenterične arterije i trbušne aorte, a čija je glavna uloga održavanje točno određenog kuta između arterije i aorte. Razgradnjom masnih jastučića, stvara se pritisak na donji dio dvanaesnika, a što se očituje izrazito jakim abdominalnom boli, osjećajem punoće nakon konzumacije jela, povraćanjem i općom slabosti. Sindrom je karakteristična pojava u slučajevima kaheksije, a prilikom dijagnostike često se zbog sličnosti simptoma može zamijeniti sa gastroenteritisom ili virusnom infekcijom pogotovo ukoliko se radi o mlađoj populaciji. Ukoliko se na vrijeme ne prepozna i krene u proces liječenja, sindrom može biti opasan po život (Ugras i sur., 2017).

Jetreni enzimi aspartat-aminotransferaza (AST) te alanin-aminotransferaza (ALT) su često povišeni kao posljedica razgradnje hepatocita uslijed malnutricije. Prevalencija poremećenih vrijednosti jetrenih enzima pozitivno korelira sa niskim ITM-om, hipoglikemijom i nastankom hipofosfatemije uslijed realimentacijskog sindroma (Westmoreland i sur., 2016).

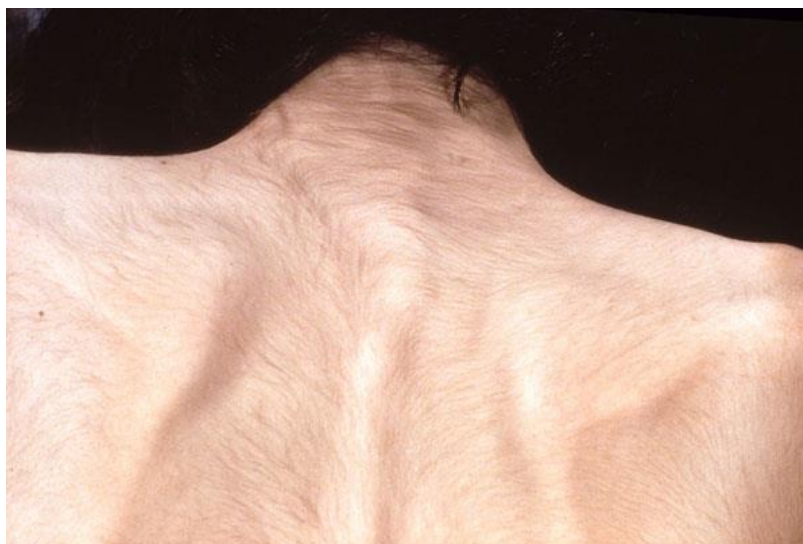
Kod bulimičko - prugativnog tipa AN, prisutna su oštećenja jednjaka tzv. Barrettov jednjak te oštećenja zubne cakline u vidu karijesa (sa suprotne, unutarnje strane) i drugih dentalnih komplikacija. Učestalo izlaganje želučanoj kiselini uslijed povraćanja oštećuje sluznicu jednjaka te ona postaje nadražena i oštećena. Nizak pH iz želučane kiseline, unos hrane bogate ugljikohidratima i šećerima u periodu jedenja/prejedanja te sastav oralne mikroflore čimbenici su koji utječu na razvoj karijesa kod oboljelih. Sastav oralne mikroflore kod oboljelih bitno se razlikuje od zdrave populacije: prisutna je ukupna veća koncentracija gljivica iz roda *Candida*, od ukupno 15 izoliranih vrsta, čak 5 je isključivo prisutno kod oboljelih osoba (Sabo, 2018).

Ukoliko oboljeli samoizazvano simuliraju povraćanje koristeći se prstima, prilikom kontakta između ruke i zubiju može doći do nastanka oštećenja na šakama poznatiji kao Russellov znak (Young i sur., 2011) (**Slika 2**).



Slika 2 Prikaz ozljeda na šakama kao posljedica kontakta kože sa zubima prilikom povraćanja
(Young i sur., 2011)

Dermatološke promjene najčešće obuhvaćaju probleme sa kožom u vidu suhe, ispucale kože (kseroza), pojačane dlakavosti, kosa postaje tanja i počinje pretjerano ispadati, dolazi do rasta lanugo dlačica (tankih, nepigmentiranih dlačica koje su prisutne kod novorođenčadi a koje su prikazane na **Slici 3**) te je zabilježena i povećana pojava akni. Smatra se kako su ovo zaštitni mehanizmi gubitka topline, a simptomi se povlače sa dobitkom na masi (Westmoreland i sur., 2016).



Slika 3 Lanugo dlačice (Žaja, 2014)

2.4.2. Kardiološke i neurološke komplikacije

Kardiološke promjene sastavni su dio AN, a najčešće se manifestiraju kao bradikardija, prolongirani QT interval, disritmije, smanjenje mišićne mase lijeve klijetke, mitralna insuficijencija, snižen krvni tlak. Trećina smrtnih ishoda u AN je kardijalno uzrokovana. Prema uzroku, ovi poremećaji se ne mogu objasniti samo smanjenjem tjelesne mase jer dosadašnja istraživanja ne pronalaze korelaciju pothranjenosti i kardijalnih odstupanja, već je razlog u redukciji hemodinamike koja ima niz endokrinoloških uzroka: smanjenja IGF-1 (eng. *insulin growth factor – 1*) te nizak fT3 (eng. *free thyroide hormone 3*). Čak 69,6 – 95 % oboljelih od AN pati od sinusne bradikardije odnosno smanjenja srčanog ritma koja je najizrazitija kod naglog mršavljenja. Broj otkucaja srca u mirovanju niži od 60 je primjećen kod čak 95 % pacijenata, a trenutna medicinska praksa zahtijeva hitnu hospitalizaciju ukoliko broj otkucaja padne ispod 40 u minuti. Prolongirani QT interval (>500 ms) može dovesti do nastanka disritmija koje mogu

biti fatalne. Smanjenje mišićne mase lijeve klijetke učestala je pojava u oboljelih osoba s obzirom da se srčani mišić u malnutriciji smanjuje slično kao i skeletna muskulatura koju je moguće primjetiti izvana. Smanjenju mišićne mase lijeve klijetke vjerojatno doprinosi i smanjenje predopterećenja lijeve klijetke u uvjetima smanjenja hemodinamike. To dodatno dovodi do atrofije lijeve klijetke ali i prolapsa mitralne valvule čija nepravilna koaptacija dopušta regurgitacijski mlaz koji je uglavnom blagog do umjerenog intenziteta (Markičević-Ružičić, 2014; Westmoreland i sur., 2016).

Prema rezultatima istraživanja provedenog na 183 djevojke Miletić (2017) je utvrdila da postoji značajna razlika u ukupnom serumskom kolesterolu s obzirom na primjenu laksativa i povraćanja kao dodatnim metodama kojima oboljeli od AN pribjegavaju s ciljem redukcije TM. Statistički značajno više vrijednosti ukupnog kolesterola imala je skupina pacijentica koje nisu koristile laksative i one koje nisu pribjegavale povraćanju, što također ukazuje na važnost endotipa AN i povećanog kardiovaskularnog rizika. Etiologija hiperkolesterolemije u poremećajima prehrane ostaje neriješena. Mogući mehanizmi uključuju povećanu sintezu kolesterola, odgađanje metabolizma kolesterola, kao i povećanu mobilizaciju lipida iz adipoznih tkiva kako bi se zadovoljili zahtjevi za energijom (Miletić, 2017).

Osobe oboljele od AN vremenom mogu razviti određene neurološke smetnje i kognitivne poteškoće koje nisu nužno bile prisutne prije razvoja poremećaja. Smatra se da polovica pacijenata pati od umjerenih kognitivnih poteškoća, dok 1/3 ima značajnih poteškoća sa rješavanjem neuropsiholoških testova (Bayless i sur., 2002).

Neurološke promjene u AN očituju se u smanjenju volumena sive i bijele tvari mozga što potvrđuju Seitz i sur. (2018) u svom radu: postotak sive tvari (GM) je bio smanjen za 3,7 % u odraslih te 7,6 % u adolescenata sa AN; postotak bijele tvari (WM) je bio smanjen u prosjeku 2,2 % u odraslih te 3,2 % u adolescenata. Međutim, ove promjene su reverzibilne kada se postigne puni oporavak (Bang i sur., 2016).

Iako samo-izgladnjivanje dovodi do smanjenja neuroloških funkcija kao i gubitka volumena GM i WM, uočene su i značajnije promjene u volumenu prednjeg desnog cingularnog korteksa (ACC), dijelu mozga koji je zadužen za određene kognitivne procese, ali i osjećaj nagrade nakon unosa hrane. Smanjenje volumena ACC-a pozitivno korelira sa lošijim rezultatima testa inteligencije koji ispituje izvršavanje neverbalnih zadataka. Slični rezultati su utvrđeni i kod ljudi oboljelih od aleksitimije (McCormick i sur., 2008).

Kao posljedicu straha od jakih emocija, osoba s poremećajem jedenja može razviti smanjeni spektar doživljaja osjećaja (aleksitimija), poteškoće u njihovoj percepciji, interpretaciji i regulaciji te stvoriti kognitivnu akomodaciju u funkciji takva stanja, čime se zatvara začarani krug perzistiranja poremećaja (Štengl, 2012).

2.4.3. Endokrinološke komplikacije

Jedan od prvih simptoma ali i posljedica AN je amenoreja koja može biti primarna (odgoda očekivanog vremena pojave prve menstruacija) te sekundarna (gubitak već uspostavljenih menstrualnih ciklusa). Amenoreja je prije svega odgovor na gubitak masnog tkiva i pothranjenosti općenito, ali i poremećenog unosa makro i mikro-nutrijenata, iscrpljujućeg vježbanja, anksioznosti i stresa općenito. Biološki gledano, osnovni je poremećaj na razini HPG (hipotalamus – hipofiza - spolne žlijezde) osovine gdje dolazi do smanjenog lučenja gonadoliberina (GnRH). Hipotalamus luči GnRH koji djeluje na način da u hipofizi potiče izlučivanje lutenizirajućeg (LH) i foliklostimulirajućeg (FSH) hormona. Potonji hormoni potom djeluju na spolne žlijezde koji proizvode testosteron i estrogen. Posljedično, smanjena produkcija GnRH ima za posljedicu i smanjenju proizvodnju i lučenje spolnih hormona što nastavlja cijeli kaskadni niz na endokrini, reproduktivni i koštani sustav. Oko 20 % pacijentica s AN razvije amenoreju prije značajnijeg gubitka na TM, 50 % njih razvije amenoreju tijekom djeteta, a kod oko 30 % pacijentica menstruacija izostane tek kod znatnog gubitka TM. Osim negativnog utjecaja na rast kostiju, amenoreji pridružena hipoestrogenemija se neposredno upliće u metabolizam kostiju odnosno gustoću kostiju (BMD, eng. *bone mineral density*). Najvažnija hormonska determinanta niske BMD u AN je rezistencija na hormon rasta (GH, eng. *growth hormone*) s niskim IGF-1. Iako GH ima anabolički učinak, djevojčice s anoreksijom imaju nisku BMD u uvjetima visokog hormona rasta, što upućuje na skeletnu rezistenciju hormona rasta (Jurčić, 2004; Singhal, 2015).

Unatoč izostanku redovitih ciklusa, žena oboljela od AN može ostati trudna za vrijeme trajanja bolesti. Međutim, žene sa anamnezom AN imaju više poteškoća sa plodnošću, teže im je zanijeti, održati trudnoću u odnosu na zdravu populaciju te su u većem riziku od spontanog pobačaja ali i prijevremenog poroda. Također moguće su komplikacije pri porodu kao što su niska porođajna masa djeteta, trudnička hiperemeza i razni neonatalni poremećaji (Mehler i sur., 2015).

Pojačana je aktivnost HPA (hipotalamus – hipofiza - adrenalna žlijezda) osovine, što za posljedicu ima pojačano lučenje kortizola koji negativno korelira sa ITM-om i količinom masnih zaliha. Kortizol pripada skupini steroidnih hormona, luči se u uvjetima pojačane psihičke aktivnosti i stresa. Uloga mu je mobilizacija glukoze te poticanje glukoneogeneze a kako bi organizmu osigurali dovoljnu količinu energije za određenu aktivnost. U oboljelih primjećene su i kvalitativne promjene u cirkadijalnom ritmu kortizola i leptina. Naime, u zdravih osoba razina leptina raste četiri sata prije kortizola, dok u oboljelih od AN kortizol raste prije leptina. Sve ove promjene su reverzibilne i korigiraju se porastom TM (Singhal i sur., 2014; Kaštelan 2004).

Poremećaji na razini HPA osovine dovode se u vezu sa pojavom anksioznosti, depresije ali i promjena u koštanom sustavu kod oboljelih od AN. Rezultati istraživanja kojeg su proveli Lawson i sur. (2009) ukazuju da povećana koncentracija kortizola u oboljelih od anoreksije sa prisutnom amenorejom pozitivno korelira sa smanjenom koncentracijom leptina, pojavom depresije i anksioznosti, a negativno korelira sa BMD.

Niska koncentracija leptina u oboljelih od anoreksije direktno je povezana sa smanjenim zalihamas masnog tkiva. Leptin je hormon, koji zajedno sa inzulinom, sudjeluje u dugotrajnom nadzoru energetske bilance. Leptin simulira proizvodnju GnRH čije su koncentracije također niske kod oboljelih od AN, pa stoga možemo zaključiti kako niska razina leptina negativno djeluje i na reproduktivni sustav. Cilj liječenja i oporavka oboljelih osoba upravo je dobijanje na TM onoliko koliko je potrebno da se ponovo uspostavi menstrualni ciklus (Schorr i Miller, 2017).

Grelin također spada u skupinu hormona čija je uloga nadzor nad unosom i proizvodnjom energije. Izlučuje se u probavnom traktu, točnije želucu, a osnovna mu je uloga da simulira apetit. Osobe s AN imaju povišene koncentracije grelina u odnosu na zdravu populaciju. Grelin potiče produkciju hormona rasta, čije su razine povišene u AN, a s druge strane djeluje inhibirajuće na sekreciju GnRH. Također, grelin potiče djelovanje ACTH (adenokortikotropni hormon), a koji potiče lučenje kortizola (Schmid i sur., 2015).

Poremećaj HPT osovine (hipotalamus – hipofiza – štitnjača) uzrokuje netiroidnu bolest štitnjače. Karakteriziraju je niske razine T_3 (trijodtironin), umjereno niske do normalne razine T_4 (tiroksin) te normalne vrijednosti TSH. HPT osovina prvenstveno regulira bazalni metabolizam, pa tako snižena aktivnost štitnjače kao i snižena koncentracija gore navedenih

hormona djeluje na način da snižava bazalni metabolizam (snižena tjelesna temperatura, smanjen srčani ritam, usporena peristaltika i dr.) (Misra i Klibanski, 2010).

Smatra se da je netiroidna bolest štitnjače adaptivni mehanizam organizma na malnutriciju i gladovanje općenito - bolest štitnjače je utvrđena kod 62,4 % pacijentica od toga 73,5 % s restriktivnim endotipom AN i 26,5 % s bulimičko-purgativnim endotipom AN (Pocrnjić, 2017). Dobiveni rezultati potvrđuju kako izgladnjivanje ima vrlo važnu ulogu u poremećenoj aktivnosti tiroidne žlijezde kod AN (Pocrnjić, 2017).

2.4.4. Poremećaji elektrolita i acidobazne ravnoteže

Poremećaji elektrolita i acidobazne ravnoteže direktno nastaju kao posljedica dugotrajnog gladovanja ili prakticiranja nekih od oblika kompezatorog ponašanja: samoizazvanog povraćanja, korištenja laksativa ili diuretika. Disbalans se najčešće odnosi na ione natrija, kalija, magnezija te kalcija. Prema rezultatima istraživanja Miller i sur. (2015) na ženama oboljelim od AN prevalencija anemije iznosi 38,6 %, leukocitopenije 34,4 %, hiponatrijemije 19,7 %, hipokalemije 19,7 %, bradikardije 41,3 %, hipotenzije 16,1 %, hipotermije 22,4 %, povećane koncentracije ALT 12,2 %, osteopenije 51,7 %, osteoporoze 34,6 %, te primarne amenoreje 14,8 %.

Hiponatrijemija se najčešće razvija uslijed pretjerane konzumacije vode, korištenja diuretika ili kao posljedica nepravilnog lučenja antidiuretskog hormona što se u literaturi definira kao sindrom nepravilnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH, eng. *syndrome inappropriate antidiuretic hormone secretion*). Konzumacija velike količine vode suprimira osjećaj gladi te se oboljeli često koriste ovom tehnikom kako bi dodatno potaknuli gubitak na težini/masi s obzirom da voda nema kalorijsku vrijednost. Za odstranjivanje 1 litre vode putem bubrega potrebno je 50 – 100 mmol topivih tvari poput soli ili ureje pa je u stanjima s povećanim unosom vode, a nedovoljnim unosom soli, broj aktivnih topivih tvari premali da odstrani unesenu vodu te dolazi do nastanka hiponatremije (Schorr i Miller, 2017).

SIADH je stanje u kojem dolazi do povećanog izlučivanja antidiuretskog hormona neovisno o efektivnoj serumskoj osmolalnosti ili efektivnom cirkulatornom volumenu. U normalnim uvjetima, ADH se luči iz stražnjeg režnja hipofize te ovisi o osmolalnosti krvne plazme – što je veća osmolalnost, luči se više ADH te se više vode reasorbira putem bubrega. U slučaju AN i SIADH, često se radi o hipoosmolalnosti krvne plazme koju potom ne prati smanjeno već

pojačano lučenje ADH pri čemu dolazi do pojačane reapsorpcije vode putem bubrega i posljedične hiponatrijemije. Biokemijskim testovima analize natrija u urinu moguće je utvrditi uzrok nastanka hiponatrijemije (Turk Wensveen i sur., 2014; Winston, 2012).

Hipokalemija je prisutna u otprilike 20 % pacijentica sa AN i može biti po život opasno stanje jer je povezana sa kardiološkim komplikacijama (Schorr i Miller, 2017). Do razvoja hipokalemije dolazi uslijed učestalog i dugotrajnog povraćanja, korištenja laksativa ili diuretika. Kod pacijenata koji koriste laksative, kalij se gubi putem probave direktno iz probavnog trakta. Prilikom povraćanja, gubitak kalija je uvjetovan promjenom acidobazne ravnoteže. U biološkim uvjetima koncentracija kalija je veća u unutarstaničnoj u odnosu na izvanstaničnu tekućinu. Prilikom povraćanja, dolazi do vraćanja želučanog sadržaja i kiseline te gubitka oksonijevih iona. Vodik/kalij ATP-aza u zamjenu za oksonijev ion dodatno potiče prijenos kalija u unutarstaničnu tekućinu suprotno koncentracijskom gradijentu. Time se dodatno smanjuje koncentracija kalija u izvanstaničnim tekućinama i dolazi do nastanka hipokalemije. Simptomi hipokalemije su slični simptomima Bartterovog sindroma, uz razliku što je Bartterov sindrom genetski nasljedna bolest: javlja se nesvjestica, osjećaj malaksalosti i zbunjenosti, oboljeli osjećaju trnce u rukama ili nogama što čak može rezultirati nemogućnošću kretanja, probava je usporena i dolazi do nastanka aritmija (Del Ciampo i sur., 2014; Winston, 2012).

Kalij je bitan za rad srca i stvaranje akcijskog potencijala. Smanjene razine kalija utječu negativno na kardiovaskularni sustav što dovodi do nastanka specifičnih EKG promjena: spljoštenog T vala, depresije ST segmenta, prolongiranog QT intervala i U valova što su glavne predispozicije za razvoj smanjenja mišićne mase lijeve klijetke, infarkta miokarda i iznenadne smrti (Ewan i Moynihan, 2013). Otprilike 1/3 svih smrtnih slučajeva u AN je uzrokovana kardiološkim promjenama od čega se kao vodeći uzrok ističe iznenadna smrt (Garrido i Lobera, 2012).

Unos magnezija je deficitaran u velikom broju oboljelih od AN zbog provođenja restriktivne dijeta. **Hipomagnezijemija** se može razviti prije ili tijekom procesa realimentacije. Magnezij se gubi putem stolice i urina pa razvoj hipomagnezijemije prati i zlouporaba laksativa ili diuretika. Pacijenti koji konzumiraju veće količine alkohola također su u riziku od nastanka hipomagnezijemije. Smanjene razine magnezija često se javljaju zajedno sa smanjenim razinama kalija pri čemu je u procesu liječenja bitno obratiti pozornost na primarnu nadoknadu magnezija a tek potom kalija (Winston, 2012). Magnezij je bitan za rad natrij/kalij

ATP-aze koja se nalazi na svim biološkim membranama stanica i održava koncentracijski gradijent natrija i kalija koji su bitni za stvaranje akcijskog potencijala pa se hipomagnezijemija također povezuje sa kardiovaskularnim rizicima (Definicija hrane, 2018). Neki od simptoma hipomagnezijemije su: malaksalost, tetanija (pojačana osjetljivost mišića), depresija, pojava psihoze, mišićna slabost, tremor, disritmije, vertigo, iznenadni napadaji, otežano kretanje i drugi. Deficit magnezija značajno utječe na koncentraciju kalcija, pa hipomagnezijemiju vrlo često prati i hipokalcijemija. Pacijenti sa kombiniranom hipomagnezijemijom i hipokalcijemijom često imaju i snižene vrijednosti paratiroidnog hormona (PTH) s obzirom da magnezij stimulira produkciju PTH. PTH je uključen u metabolizam kostiju i vitamina D, stoga posljedice hipomagnezijemije negativno djeluju na koštani sustav (Hansen i Bruserud, 2018).

Hipokalcijemija se može razviti za vrijeme gladovanja ili realimentacijskog procesa. Smanjen unos kalcija putem prehrane direktno utječe na zalihe kalcija koji je bitan za zdravlje koštanog sustava. Iako je pojava osteoporoze i osteopenije učestala u populaciji AN, sama suplementacija kalcija nije dovoljna za oporavak već je potrebno uspostaviti regularne menstrualne cikluse s obzirom da stupanj gubitka BMD pozitivno korelira sa ITM-om i trajanjem amenoreje. Na metabolizam kostiju dominantno utječu estrogen i testosteron, posebice tijekom razdoblja puberteta te ne postoji čvrsta veza između statusa vitamina D i kalcija s parametrima gustoće kostiju u AN (Mehler i sur., 2015; Misra i Klibanski, 2014).

Kod oboljelih od AN učestale su i abnormalnosti u vidu povećanja koncentracije jetrenih enzima, posebice aminotransferaza (ALT i AST). Poremećaji su najčešće asimptomatski, u literaturi se često navode pod pojmom „prehrambeni hepatitis“ (eng. *nutritional hepatitis*) i reguliraju s dobitkom na tjelesnoj masi. U rijetkim slučajevima može doći do oštećenja jetre. Koncentracije uree i kreatinina su smanjene zbog prehrane siromašne proteinima kao i gubitka na mišićnoj masi. Pacijenti koji povraćaju ili koriste diuretike često imaju blago povišen pH krvi odnosno metaboličku alkalozu. Mehanizmi koji dovode do nastanka alkaloze su gubitak oksonijevih iona prilikom povraćanja ali i hiponatrijemija te sekundarni hiperaldosteronizam.

Hipokloremija se javlja kod bulimičko-purgativnog endotipa pri čemu dolazi do retencije bikarbonata putem bubrega pa su stoga kod oboljelih i blago povišeni bikarbonati (Winston, 2012).

2.5. LIJEČENJE

Tretman AN i BN zahtijeva multidisciplinarni pristup specijaliziranih zdravstvenih djelatnika iz oblasti psihijatrije, endokrinologije, dijetetike te pedijatrije ukoliko se radi o djeci. Uz nutritivnu potporu, kognitivno-bihevioralne terapije te obiteljske terapije su se pokazale učinkovitima pri liječenju posebno u fazi oporavka tj. održavanja TM. S obzirom na psihološki profil poremećaja, pacijentima se ovisno o stadiju bolesti kao i popratnim komplikacijama mogu propisati antidepresivi, no moguće je očekivati lošu učinkovitost zbog abnormalnosti na serotonin receptorima potaknutih gladovanjem. Niske doze antipsihotika mogu biti korisne u liječenju iskrivljene slike tijela, neprestanih misli o hrani i kalorijama te anksioznosti (Westmoreland i sur., 2016; Marvanova i Gramith, 2018).

Psihoterapija se primjenjuje s ciljem učenja kontrole unosa hrane u vlastiti organizam i pri tom kontrole vlastitih misli i osjećaja. Cilj je poraditi na osjećajima krivnje, srama i kazne te ambivalenciji i otporu prema samom liječenju. Psihoterapeut usmjerava svoje djelovanje u uspostavu terapijskog saveza s pacijentom. Važno je fokusirati pažnju na šire aspekte AN kao što su amenoreja, opstipacija, problem sa raspoloženjem, odnosi sa okolinom, a ne samo ostati na problemu unosa hrane i TM (Crnković, 2014).

Porastom TM može doći do nestanka komplikacija uvjetovanim dugotrajnim izgladnjivanjem u AN kao što je slučaj sa sekundarnom amenorejom. Za liječenje sekundarne amenoreje se ne prepoučava farmakološka intervencija već se pristup bazira na adekvatnoj nutritivnoj potpori kako bi se dobio minimalno potreban prirast na TM i masnim zalihama potrebnim za ponovno uspostavljanje menstrualnog ciklusa. Sa psihološke strane, prerana uspostava menstrualnih ciklusa potaknuta farmakološkom terapijom može kod oboljelih smanjiti motivaciju i želju za oporavkom. Razlog leži u činjenici da je strah od težine i oporavka dugotrajno prisutan, a pozitivni pomaci prema ozdravljenju nužno uključuju i dobitak na TM (Mehler i sur., 2015).

Oralna nadoknada estrogena je pokazala malu ili gotovo nikakvu djelotvornost na učinke smanjenja BMD-a. Bifosfonati kao i teriparatidi, lijekovi koji se koriste za vrijeme menopauze, a u svrhu sprječavanja osteoporoze, imaju moguću primjenu u oboljelih od AN međutim potrebno je voditi računa o teratogenim učincima bifosfonata i rizicima koje konzumacija istih nosi ukoliko se daju djeci ili djevojkama reproduktivne dobi. S obzirom da se aktivni sastojci lijeka ugrađuju u kost, ali isto tako prolaze kroz placentu, dvojbeno je hoće li konzumacija prouzročiti više pozitivnih ili negativnih posljedica. Suplementacija kalcijem i vitaminom D samostalno nije dovoljna za povećanje koštane mase, dok je nadoknada testosterona pokazala

pozitivne učinke u muškaraca oboljelih od AN (Westmoreland i sur., 2016; Mehler i sur., 2015; Schorr i Miller, 2017).

Prvi korak u razmatranju liječenja AN je normalizirati pacijentovu prehranu, budući da dehidracija, gladovanje i elektrolitski disbalans mogu ozbiljno ugroziti zdravlje, a u nekim slučajevima izazvati i smrt. Odluka o hospitalizaciji uvelike ovisi o pacijentovom zdravstvenom stanju i stupnju suradljivosti, a kriteriji koji zahtijevaju hitnu hospitalizaciju su navedeni u **Tablici 2.**

Tablica 2 Kriteriji za hospitalizaciju (Harrington i sur., 2015)

- < 50 otkucaja srca/min tijekom dana; < 45 otkucaja srca/min tijekom noći
- Vrijednost sistoličkog tlaka < 90 mmHg
- Aritmija
- Ortostatske promjene pulsa (>20/min) ili krvnog tlaka (> 10 mmHg)
- Temperatura tijela niža od 35,5°C
- TM niža od 75% idealne tjelesne mase
- Postotak tjelesne masti <10%
- Odbijanje hrane

Oporavak prehrane uključuje dobivanje na masi i razvoj normalnih prehrambenih navika. Za bolničko liječenje cilj je dobivanje 1 do 2 kilograma tjedno, te vrijednost ITM-a od 18,5 do 20,0. Teško bolesnim pojedincima koji boluju od AN koristit će ograničena aktivnost zbog nesvjesnog nagona oboljelih da tako kompenziraju unesene kalorije. Oboljelima je potrebna podrška da prepoznaju misli povezane s AN i da razviju način na koji da im se odupru. Svakom bolesniku trebalo bi izmjeriti masu rano ujutro nakon prvog mokrenja te pratiti dnevni unos tekućina i količinu urina. Ako oboljeli povraća, medicinsko osoblje treba stalno motriti na razinu elektrolita seruma zbog mogućnosti hipokalemije. Ukoliko nakon obroka oboljeli namjerno izaziva povraćanje hrane koju je upravo pojeo, medicinsko osoblje moglo bi kontrolirati povraćanje na način da zaključa kupaonicu na barem dva sata nakon obroka ili postavi nekoga unutar kupaonice tko bi mogao spriječiti povraćanje bolesnika. Konstipacija u bolesnika od AN nastaje kada počnu normalno jesti. Ponekad se daju omekšivači stolice, ali nikad laksativi. Ako se dijareja pojavi, to obično upućuje da bolesnik kriomice uzima laksative.

Obroke je poželjno podijeliti u više manjih tijekom dana te postupno povećavati količinu unesenih kalorija. Ograničena konzumacija metoklopramida, antagonista dopaminskih receptora, u dozi od 2,5 mg prije obroka se pokazala uspješna u situacijama usporenog pražnjenja želuca i problema sa nadimanjem. Preporuča se ne razgovarati sa oboljelima o kalorijskoj ili nutritivnoj vrijednosti pojedinog obroka zbog opsjednutosti oboljeloga o svemu što je povezano s hranom. Kada bolesnika treba hraniti protiv njegove volje, treba ga također informirati o količini kilograma koju mora postići da bi bili otpušteni, te ponuditi izbor da jede samostalno ili da se hrani enteralnim putem. Ako ne želi samostalno jesti, tada se preferira nazogastrično hranjenje (Mahnik-Miloš, 2004; Mehler i sur., 2015).

2.5.1. Enteralna i parenteralna prehrana

Enteralna i parenteralna prehrana podrazumijevaju unos hrane i/ili specijaliziranih komercijalnih pripravaka u slučajevima kada je unos hrane smanjen uslijed bolesnikovog odbijanja hrane, problema sa konzumacijom hrane (otežano gutanje, refluks, povraćanje, nefunkcionalan gastrointestinalni trakt), bolesti središnjeg živčanog sustava, u slučajevima teže pothranjenosti ili kada prehrana sama po sebi nije dovoljna da zadovolji osnove prehrambene potrebe. Naime, osnovne smjernice nutritivne potpore se baziraju na tome da ukoliko je gastrointestinalni trakt u funkciji, tada se naglasak stavlja na unos hrane *per os* te se potiče normalno hranjenje kao u zdravih pojedinaca (eng. „*if the gut works, use it*“).

Osnovni preduvjet primjene enteralne prehrane (EN, eng. *enteral nutrition*) je strukturalno i funkcionalno podoban probavni sustav. U ovom obliku nutritivne potpore komercijalne nutritivne otopine i pripravci unose se sondama u želudac ili jejunum. Moguć je i peroralni unos nutritivnih enteralnih pripravaka, kao nadopune svakodnevnoj prehrani ili kao osnovna prehrana u bolesnika koji ne mogu konzumirati normalnu hranu (Krzrnarić, 2006). Podjela enteralnih pripravaka ovisi o njihovim fizikalnim i kemijskim svojstvima a vrste pripravaka njihove karakteristike su vidljive iz **Tablice 3**.

Tablica 3 Vrste i karakteristike enteralnih pripravaka (Krznarić i Vranešić, 2004)

VRSTA PRIPRAVKA	KARAKTERISTIKE
homogenizirana, u bolnici ili kod kuće pripravljena hrana (tekuća, polutekuća ili kašasta)	Prirodna hrana, semilivificirana u mikseru, koja se koristi kao enteralna hrana. Jednostavna priprema, nedostatak ovakvih pripravaka je u tome što im se ne može sa sigurnošću odrediti vrsta niti količina pojedinih sastojaka.
polimerne formule	Nutritivno su uravnotežene, sadrže dušik u obliku intaktnih proteina, ugljikohidrate u obliku polimera glukoze, a lipide kao dugolančane trigliceride. Primjenjuju se kao osnovni komercijalni, enteralni pripravak u bolnicama, ali i za kućnu enteralnu prehranu. Polimerne formule ne sadrže laktozu i gluten. Osmolarnost polimernih pripravaka je prihvatljivo niska (oko 300 mOsmol/l), a kalorijska vrijednost najčešće 1 kcal/ml. Imaju prihvatljive nuspojave.
oligomerne formule ili semielementarni pripravci	Sadrže proteine u hidroliziranom obliku, masti u obliku dugolančanih triglicerida, ugljikohidrate u obliku parcijalno hidroliziranih maltodekstrina, škroba, jednostavnih šećera, polimera glukoze ili škroba. Ne sadrže gluten ili laktozu, a primjenjuju se kod bolesnika sa alergijama na hranu, upalnih bolesti crijeva, egzokrine pankreatične insuficijencije te maldigestije.
monomerni ili elementarni pripravci	Sadrže aminokiseline, monosaharide, disaharide, minimalne količine masti; za probavu nisu potrebni probavni enzimi pa se koriste kod teške malnutricije. Česte su dijareje kao nuspojava zbog hiperosmolarnosti samog pripravka.

Tehnike hranjenja enteralnim putem podrazumijevaju metodu bolusa kojom se hrana nekoliko (3-5) puta dnevno u količini od 100 – 400 mL doprema putem sonde, intermitentnu infuziju kojom se enteralni pripravak uz pomoć mehaničke crpke doprema u probavni sustav 8-12 sati te konstanta infuzija pomoću koje se pripravak tokom 24 h uvodi u organizam, a primjenjuje se u jedinicama intenzivne njege. Ovisno o funkcionalnom statusu bolesnika i preferencijama, kod AN se može primijeniti enteralna formula kao oralni suplement ili putem sonde (prekonoćno hranjenje nazogastričnom sondom). Preporučuje se standardna polimerna formula, koja sadrži 1-1,5 kcal/ml, dodatak prehrambenih vlakana i mikronutrijenata u vrijednostima koje zadovoljavaju preporučene dnevne doze (Krznarić i Vranešić, 2004). Neke od nuspojava prakticiranja enteralne prehrane mogu biti ispadanje

sonde, začepljenje sonde, proljev, grčevi, mučnina, regurgitacija, aspiracija, metaboličke abnormalnosti i druge (Banjari, 2018).

Putem parenteralne prehrane (PN, eng. *parenteral nutrition*) organizmu se krvožilnim putem nadoknađuje voda, glukoza i lipidi, aminokiseline i druge hranjive tvari. Parenteralnu prehranu provodimo perifernim venskim kateterom ili kroz jednu od centralnih vena centralnim venskim kateterom. Totalna ili potpuna parenteralna prehrana (TPN, eng. *total parenteral nutrition*) oblik je nutritivne terapije u kojem sve potrebe organizma za hranidbenim tvarima pokrivamo krvožilnim putem. Parcijalna parenteralna prehrana (PPN, eng. *partial parenteral nutrition*) dopunska je metoda liječenja kojom samo neke od supstrata nužnih za održanje homeostaze dostavljamo krvožilnim putem. Unos energenata te aminokiselina uz dodatke vitamina, minerala i oligoelemenata parenteralnim putem zadovoljava nutritivne zahtjeve organizma i u duljem vremenu, no istodobno može uzrokovati brojne komplikacije od kojih su atrofija crijevne sluznice i bakterijska translokacija osobito važne (Krznarić, 2006).

Diamanti i sur. (2008) su promatrali razliku između 198 hospitaliziranih pacijenata od kojih je dio primao nutritivnu potporu isključivo oralnim putem (grupa A), a dio u kombinaciji PN i oralnim putem (grupa B). Rezultati su pokazali kako pacijenti iz grupe B imaju veći dnevni kalorijski unos i shodno tome veći tjedni prirast na TM, no uočen je i znatno veći broj komplikacija u odnosu na grupu A.

2.5.2. Realimentacijski sindrom

Tijekom prva dva do tri tjedna ponovne uspostave hranjenja kod AN moguća je pojava realimentacijskog sindroma (eng. *refeeding syndrome*), bez obzira na protokol hranjenja koji se primjenjuje. Radi se o stanju pri kojem dolazi do **hipofosfatemije** te sniženja razine kalija i magnezija. Ove fluktuacije elektrolita uzrokuju metaboličke, neuromuskularne i hematološke poremećaje te je stoga potrebno pažljivo pratiti razinu elektrolita (uključujući i fosfor) prilikom započinjanja nutritivne terapije kod anoreksije. Ponekad se primjenjuje i dodatni unos fosfora kako bi se izbjegao realimentacijski sindrom (Krznarić i Vranešić, 2004).

U stanju malnutricije i dugotrajnog gladovanja, organizam se nalazi u stanju katabolizma: troše se zalihe masti, potiče se glukoneogeneza, dolazi do razgradnje proteina, snižava se energija tijela u mirovanju (REE, eng. *resting energy expenditure*), dolazi do hipotermije te organizam prelazi u stanje snižene potrošnje energije. Za vrijeme uvođenja nutritivne potpore dolazi do stanja pozitivnije energetske bilance i naglog uvođenja makro i mikro-nutrijenata što rezultira

pojačanim lučenjem inzulina i obratom na anaboličke procese. Fosfat i tiamin su neophodni za metabolizam glukoze te se njihove zalihe kao i cirkulirajuća koncentracija intenzivno smanjuju u procesu realimentacije. Prelazak na metabolizam glukoze zahtijeva fosforilirane intermedijere (poput 2,3 difosfoglicerata) i energente (ATP – adenzintrifosfat) za procese glikolize, Krebsovog ciklusa te oksidacijsku fosforilaciju što rezultira smanjenjem koncentracije fosfora i posljedičnom hipofosfatemijom. Moguće posljedice su nastanak aritmija, iznenadnih napadaja, kardioloških komplikacija, rabdomiolize, kome i iznenadne smrti (O'Connor i Nicholls, 2013).

Postoji veliki broj prikaza slučajeva (Kaysar, 1991; Wada i sur., 1992) koji navode da rabdomioliza vrlo često vodi zatajenju bubrega.

Zlatni standard u liječenju oboljelih od AN stoga predstavlja uvođenje niskokalorijske dijeta (~1200 kcal/dan) te postupno povećavanje kalorijskog unosa ovisno o napretku bolesnika. Nedostaci ovog pristupa mogu biti spor prirast na tjelesnoj masi kao i produžena hospitalizacija. Inicijalni veći kalorijski unos se preporuča kod pacijenata koji su umjereno ili blago pothranjeni (Garber i sur., 2016).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ZADATAK

Cilj rada bio je ispitati učestalost akutnih komplikacija u djece i adolescenata s AN, promatrano kroz poremećaje elektrolita i acidobazne ravnoteže, a u ovisnosti o endotipu.

Istraživanje je provedeno u suradnji s Centrom za poremećaje u jedenju djece i adolescenata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Zagreb.

Postavljene su sljedeće hipoteze istraživanja:

1. Poremećaj acidobazne ravnoteže je češći kod bulimičko-purgativnog endotipa AN, a kao rezultat povraćanja i/ili primjene laksativa.
2. Poremećaj elektrolita je češći kod restriktivnog endotipa te ukazuje na povećan rizik od akutnih komplikacija među kojima je i akutno zatajenje bubrega.

3.2. ISPITANICE I METODE

3.2.1. Ispitanice

U istraživanje je bilo uključeno 183 djevojčice i djevojke koje su bile hospitalizirane na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu s dijagnozom AN. Provedena je opazajno retrospektivna studija na podacima koji su prikupljeni prospektivno od ispitanica. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Oboljele su u Centar obično bile preporučene iz školskih zdravstvenih službi (prema suspektnoj procjeni na izostanak napredovanja u rastu i razvoju, a prema dijagramu rasta i tjelesne mase za dob i spol) ili nakon što je obitelj izravno stupila u kontakt s bolnicom. Iz daljnje obrade u sklopu Centra isključene su druge somatske bolesti kao što su dijabetes tipa 1, celijakija, Chronova bolest, hipotireoza, reumatoidni artritis, cistična fibroza, alergije na hranu i neuropsihijatrijski poremećaji.

3.2.2. Metode

Po prijemu u bolnicu na ispitanicama je proveden fizikalni pregled te je prikupljena detaljna povijest bolesti (vrijeme trajanja bolesti, prisutnost te duljina trajanja amenoreje, godina pojave poremećaja, broj hospitalizacija i drugi). Obiteljska anamneza poremećaja u jedenju nije zabilježena kod pacijentica. Antropometrijskim mjerenjem su dobiveni podaci o TM koja se mjeri medicinskom vagom s utezima (Seca, UK) i tjelesnoj visini koja se mjeri pomoću stadiometra bez obuće.

Idealna tjelesna masa (IBW) je određena iz NHANES percentilnih krivulja za tjelesnu masu po dobi za djevojčice, a udio idealne tjelesne mase se računa prema sljedećoj jednadžbi:

$$\% \text{ IBW} = (\text{TM (kg)} / \text{IBW (kg)}) \times 10$$

Gubitak kilograma od početka bolesti se računa prema sljedećoj jednadžbi:

$$\% \text{ gubitka} = [(\text{TM prije anoreksije} - \text{TM}) / \text{TM prije anoreksije}] \times 100$$

Pomoću kalipera je izmjereno potkožno masno tkivo – mjerenje se vršilo na nadlaktici desne ruke s vanjske i unutarnje strane, kako bi se dobila vrijednost kožnog nabora iznad tricepsa (TSF) i prosječan opseg srednjeg dijela nadlaktice (MAC). Dobivene vrijednosti su se iskoristile za računanje prosječne vrijednosti područja mišića srednjeg djela nadlaktice (AMC) prema sljedećoj jednadžbi:

$$\text{AMC (mm)} = \text{MAC (cm)} - [0,314 \times \text{TSF (mm)}]$$

Također, po prijemu u bolnicu uzeti su uzorci krvi i urina te se napravljene biokemijske pretrage elektrolita (Na, K, Cl, Ca, P, Mg), parametara acidobazne ravnoteže (pH krvi, PCO_2 , suvišak baze – BE, bikarbonati), parametri hemodinamike (ferritin, transferin), ukupni proteini, glukoza, Zn, Cu, ureja, kreatinin.

Zabilježen je i broj ukupnih hospitalizacija, kao i podaci o nutritivnoj potpori (vrsti pripravka, broju unesenih kalorija dnevno, duljini trajanja nutritivne potpore, samostalni unos hrane te dodatni komentari poput skidanja sonde, odbijanja hrane i dr.).

Biokemijske pretrage su napravljene u laboratoriju KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, a referentni intervali za pojedine parametre se nalaze u **Tablici 4**.

Tablica 4 Raspon referentnih vrijednosti za promatrane biokemijske parametre
(Laboratorij KBC "Sestre milosrdnice")

Pretraga	Jedinica	Referentni interval
Natrij	mmol/L	do 8 g: 134 - 142 do 20 g: 135 - 144 do kraja života: 137 - 146
Kalij	mmol/L	do 8 g: 3,5 – 6,0 do 20 g: 3,6 – 5,0 do kraja života: 3,9 – 5,1
Klor	mmol/L	do 8 g: 96 – 109 do kraja života: 97 - 108
Fosfor	mmol/L	do 8 g: 0,95 – 1,80 do 14 g: 1,11 – 1,73 do 16 g: 1,07 – 1,63 do kraja života: 0,79 – 1,42
Kalcij	mmol/L	do 15 g: 2,16 – 2,63 do kraja života: 2,14 – 2,53
Magnezij	mmol/L	do 8 g: 0,65 – 1,03 do 20 g: 0,74 – 0,97 do kraja života: 0,65 – 1,05
pH krvi	-	7,35 – 7,45
pCO ₂	kPa	4,7 – 6,4
bikarbonati	mmol/L	18,0 – 23,0
Suvišak baze (BE)	mmol/L	2,0 – 3,0
Feritin	µg/L	do 14 g: 13,7 – 78,8 do 19 g: 5,5 – 67,4 do kraja života: 4,6 – 204,0
Transferin	g/L	do 14 g: 1,80 – 3,91 do 60 g: 1,80 – 3,82
Ukupni proteini	g/L	do 8 g: 55 - 80 do 70 g: 66 - 81
Glukoza	mmol/L	do 7 g: 3,9 – 7,0 do 20 g: 3,9 – 5,9 do 30: 4,2 – 6,0
Ureja	mmol/L	do 8 g: 1,8 – 6,0 do 20 g: 2,7 – 6,8 do kraja života: 2,8 – 8,3
Kreatinin	µmol	do 9 g: 30 - 48 do 11 g: 28 - 57 do 13 g: 37 - 63 do 15: 40 - 72 do 18: 43 - 74 do kraja života: 49 - 90

3.2.3. Statistička obrada

Obrada podataka je napravljena u programskom sustavu Statistica (13.3, StatSoft, SAD), uz odabranu razinu značajnosti od 0,05. Grafička obrada podataka je napravljena primjenom programa MS Office Excel (2013 Microsoft, SAD). Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost uz prikaz standardne devijacije (\pm SD) te raspon minimalne (min) i maksimalne (max) vrijednosti za promatrani parametar.

Normalnost razdiobe podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnov testom kroz usporedbu medijana i aritmetičkih sredina i izradu histograma. Podaci izdvojeni za ovaj rad prate prate normalnu razdiobu te su u obradi podataka korišteni parametrijski statistički testovi.

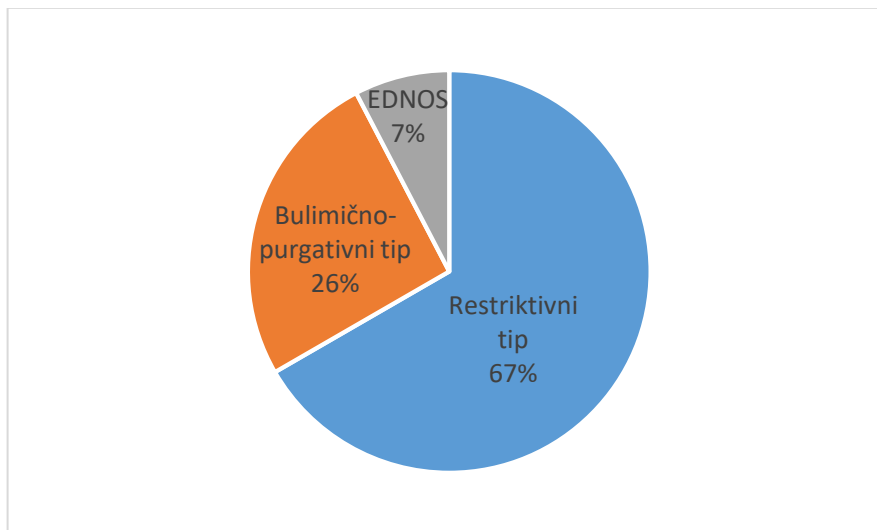
Za usporedbu kategoričkih podataka unutar i među skupinama korišten je Hi-kvadrat test, dok je za numeričke i kategoričke varijable korišten T-test za zavisna odnosno nezavisna mjerenja.

Za utvrđivanje korelacija između odabranih numeričkih varijabli korišten je Pearsonov test.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. OPĆE KARAKTERISTIKE ISPITANICA

Istraživanjem su bile obuhvaćene 183 djevojčice i djevojke sa dijagnozom AN među kojima je najčešći restriktivni endotip (67 %; **Slika 4**).



Slika 4 Udio pojedinog endotipa u ukupnom broju ispitanica (N=183)

Prosječna dob u trenutku hospitalizacije iznosila je $14,8 \pm 2,5$ godina, s tim da je najmlađa pacijentica imala 7 godina, a najstarija 23 godine. Prosječan ITM iznosio je $15,8 \pm 1,9$ kg/m², a IBW $77,6 \pm 9,9$ % s prosječnim gubitkom tjelesne mase od $22,0 \pm 9,6$ % (**Tablica 5**).

Tablica 5 Karakteristike ispitanica ovisno o gubitku na TM

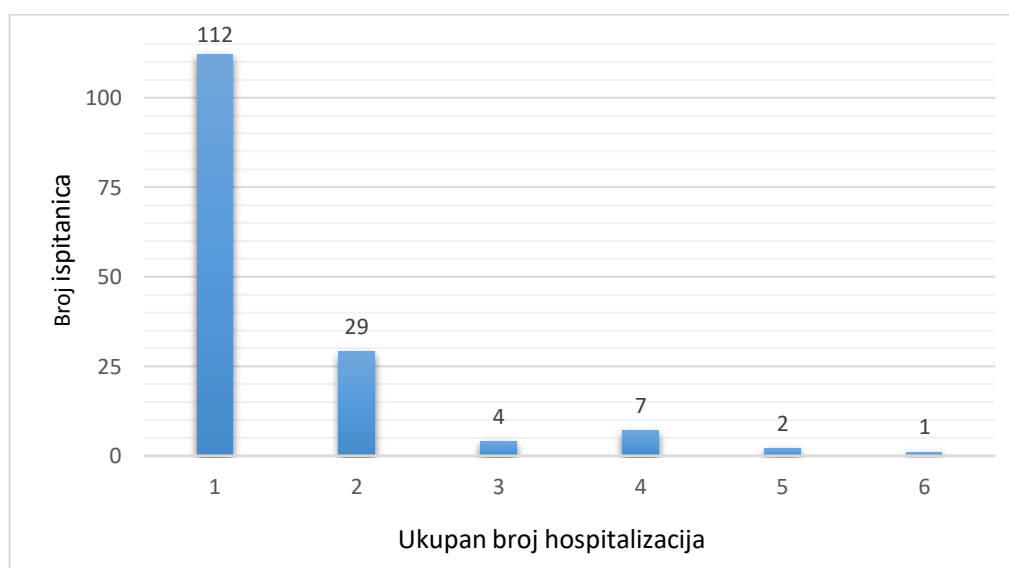
Parametri	n	Srednja vrijednost	SD	Min	Max
ITM (kg/m ²)	183	15,8	1,9	11,3	19,9
% IBW	183	77,6	9,9	44,4	99,8
% gubitka TM	176	22,0	9,6	3,7	43,8
Trajanje bolesti (mj)	183	12,8	13,9	0,7	109

n – broj ispitanica, SD – standardna devijacija; ITM – idealna tjelesna masa; IBW – idealna tjelesna masa; TM – tjelesna masa

Nutritivnu potporu je primalo ukupno 166 pacijentica što čini 90,7 % svih ispitanika. Prosječno vrijeme trajanja nutritivne potpore iznosilo je $25,5 \pm 13$ dana (n=163), a prosječan dnevni kalorijski unos $1166,1 \pm 482,0$ kcal.

Ovi rezultati su u skladu sa preporukama iz rada Garber i sur. (2016) o uvođenju nutritivne potpore na način da pri započinjanju nutritivne potpore provodi niskokalorijska dijeta (1200 kcal) te se dnevni kalorijski unos postepeno povećava ali i podešava ovisno o karakteristikama i općem stanju bolesnika. Provođenje nutritivne potpore zahtijeva i dodatni oprez kako bi se izbjegle moguće fatalne posljedice realimentacijskog sindroma poput hipofosfatemije, nastanka aritmija, hemolitičke anemije, infarkta miokarda, kome, napadaja, delirija te iznenadne smrti. Nakon dugotrajnog izgladnjivanja, naglo lučenje inzulina u procesu realimentacije potiče procese transporta glukoze, tekućine i elektrolita na staničnoj razini što može rezultirati elektrolitskim disbalansom. Stoga se, po primitku u bolnicu kao i tijekom prvog tjedna hospitalizacije preporučuje praćenje serumskih razina elektrolita svakih 24- 48 sati (Garber i sur, 2016).

Podaci o broju hospitalizacija (n=155) upućuju na to da je veći dio pacijenata bio hospitaliziran prvi puta (n=112) no kod preostalih se radi o dvije ili više hospitalizacija (**Slika 5**), što ukazuje na kompleksnost i dugotrajno liječenje o kojemu je bilo govora u teorijskom dijelu. Prosječno vrijeme trajanja prve hospitalizacije iznosilo je $30,5 \pm 15,3$ dana, najkraće tri dana, a najduže 93 dana (**Tablica 5**). Istraživanja su pokazala da samo manji broj pacijenata s poremećajem u jedenju dobiva adekvatnu zdravstvenu skrb unatoč potrebi za dugotrajnim liječenjem, koje ponekad traje i godinama. Tijekom tog perioda potrebno je uspostaviti dobru suradnju između primarne i sekundarne razine zdravstvene zaštite, ali i sa psiholozima, roditeljima i udrugama za samopomoć (Samobol i Cikač, 2015).



Slika 5 Broj pacijenata prema ukupnom broju hospitalizacija (n=155)

U slučaju prve hospitalizacije (n=112) prosječno trajanje bolesti do trenutka hospitalizacije iznosilo je $0,77 \pm 1,04$ godine. Prema Gumz i sur. (2017) prosječno vrijeme perzistiranja poremećaja prije hospitalizacije u oboljelih od AN iznosi 1,78 godina. Glavna zapreka postavljanju dijagnoze i započinjanju liječenja jest bolesnikovo poricanje poremećaja. Liječnike bi sekundarna amenoreja i drugi znakovi gubitka tjelesne mase trebali upozoriti na mogućnost da osoba boluje od poremećaja prehrane (Samobol i Cikač, 2015).

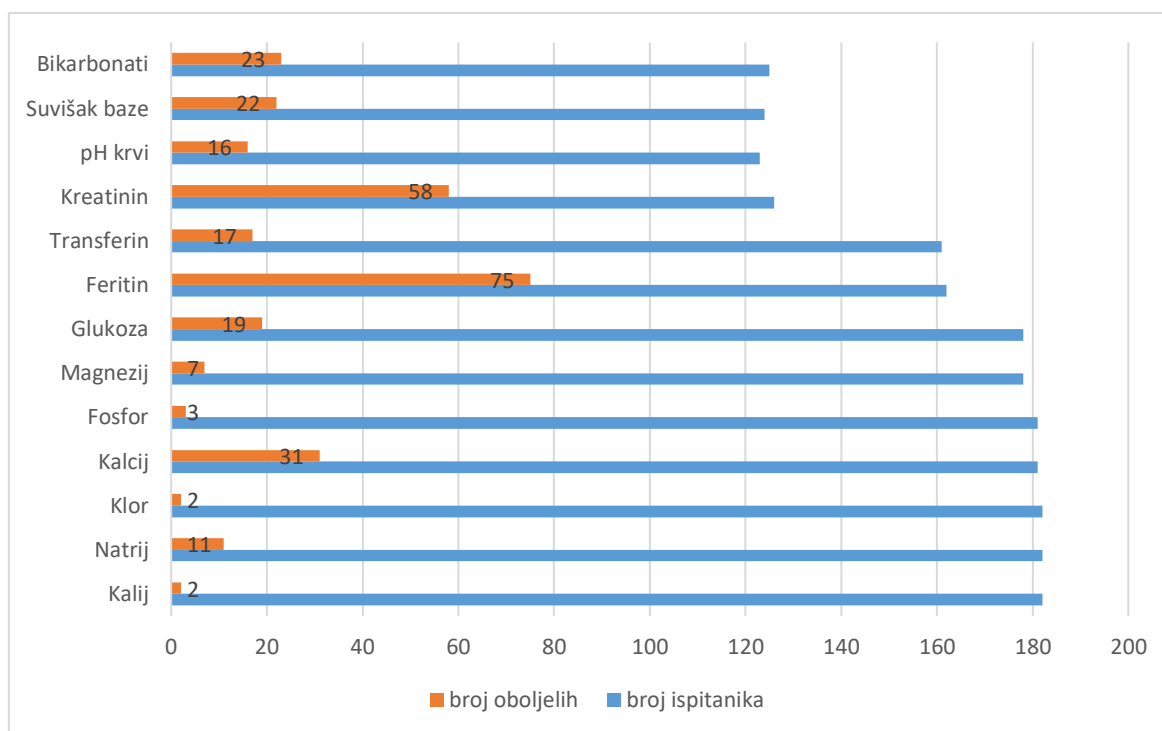
4.2. BIOKEMIJSKI POKAZATELJI I ACIDOBAZNI STATUS KRVI

Pothranjenost u AN i njene posljedice ovise o trajanju, broju i težini pojedinih epizoda samoizgladnjivanja, ali i vremenskom odnosu prema fiziološkim razdobljima rasta i spolnog razvoja. Stoga posljedice ustrajnog gladovanja treba razmatrati u odnosu na normalna razdoblja sazrijevanja, s obzirom da su neke od posljedica ireverzibilne. Učestali su poremećaji bubrežne funkcije s posljedičnim poremećajem ravnoteže elektrolita, pojavom edema ili kamenaca poglavito kod bolesnika sa AN ili bulimičko-purgativnim endotipom (Žaja, 2014).

Vrijednosti promatranih biokemijskih parametara prikazane su u **Tablici 6**. S obzirom na referentne intervale prikazane u **Tablici 4** broj pacijentica s odstupanjima u promatranim parametrima prikazan je na **Slici 6**. Pri tome odstupanje predstavlja nižu ili višu vrijednost od referentnog intervala za dob.

Tablica 6. Srednje vrijednosti biokemijskih parametara u odnosu na dostupne podatke o analizi krvi pacijentica (N=183)

Parametri	n	Srednja vrijednost	Min	Max	SD
Kalij	182	4,1	2,4	5,1	0,38
Natrij	182	141	132	149	2,43
Klor	182	103	88	111	2,92
Kalcij	181	2,52	2,26	2,83	0,11
Fosfor	181	1,26	0,34	1,85	0,20
Magnezij	178	0,90	0,71	1,26	0,08
Ukupni proteini	178	75	54	87	5,52
Glukoza	178	4,5	2,1	7,7	0,81
Feritin	162	116,9	5,8	671,0	92,05
Transferin	161	2,30	1,28	3,79	0,46
Ureja	124	4,5	0,5	9,3	1,69
Kreatinin	126	76,1	1,0	109,0	17,75
pH	123	7,41	7,27	7,50	0,03
pCO ₂	123	4,9	2,1	6,9	0,64
Suvišak baze	124	-0,9	-7,9	4,3	2,38
Bikarbonati	125	23,4	12,3	32,0	2,8



Slika 6 Broj pacijenata sa odstupanjem od referentnog intervala u promatranim biokemijskim parametrima

Iz **Slike 6** je vidljivo kako je najveći dio pacijenata imao odstupanje u vrijednosti feritina (46,3 %), kreatinina (46,0 %), bikarbonata (18,0 %) suvišaka baze (17,7 %), kalcija (17,0 %), pH krvi (13,0 %), glukoze (10,7 %) te natrija (6,0 %).

Od ukupno 75 pacijenata sa poremećenim vrijednostima feritina (**Slika 6**), njih 70 je imalo povišene vrijednosti što potvrđuje literaturne navode (Tran i sur., 2013) o povišenim koncentracijama feritina kod četvrtine hospitaliziranih pacijenata s AN. Feritin je protein koji skladišti željezo u jetri i transformira ga u tzv. inertan oblik. Povišene vrijednosti feritina su zabilježene kod jetrenih i malignih bolesti, upalnih stanja i infekcija. Jetrene komplikacije su učestale u populaciji AN, najčešće se razvijaju kao posljedica steatoze jetre, a kao četiri rizična faktora smatraju se: nizak ITM, mlađa dob, restriktivni endotip i muški spol (Abed i sur., 2014; Tran i sur., 2013).

Nadalje, poremećene vrijednosti bikarbonata te suviška baze upućuju na poremećenu acidobaznu ravnotežu, a poremećene vrijednosti kreatinina na bubrežne komplikacije (Čepelak i sur., 2004; Laboratorij KBC „Sestre milosrdnice, Zagreb).

Vrijednosti kalcija su kod svih 31 ispitanica sa poremećenim vrijednostima blago povišene što se podudara sa rezultatima studije Barron i sur. (2017) koja je pokazala kako pacijenti s AN, u odnosu na pacijente s BN ili EDNOS-om imaju povišene razine kalcija. Hiperkalcijemija je učestala pojava kod AN i često nastaje kao posljedica dehidracije, smanjenja volumena plazme, hiperparatiroidizma te progresivne hiperkalciurije. ADH direktno utječe na sekreciju kalcija putem urina što također može djelovati na povišenje razina kalcija (Talbot i Lawman, 2014).

4.3. POREMEĆAJ ACIDOBAZNE RAVNOTEŽE I ELEKTROLITA

Osnovni ciljevi ovog istraživanja bili su utvrditi učestalost acidobazne neravnoteže i poremećaje u statusu elektrolita u oboljelih od AN, a uzimajući u obzir endotip. S obzirom na mali broj ispitanica s EDNOS-om (**Slika 4**) u daljnjem dijelu teksta gdje je promatran endotip komentirani su isključivo restriktivni i bulimičko-purgativni endotip AN.

Prema istraživanju Hanachi i sur. (2019) na 374 oboljela od AN utvrđeno je da restriktivni endotip AN ima niže vrijednosti ITM-a i kraće trajanje bolesti u odnosu na bulimičko-purgativni endotip AN, dok bulimičko-purgativni endotip ima veći rizik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija zbog poremećenih vrijednosti elektrolita K i Mg uzrokovanih samoizazvanim povraćanjem, korištenjem diuretika ili laksativa (Hanachi i sur., 2019).

Rezultati ovog istraživanja (**Tablica 7**) pokazuju da je poremećaj acidobazne ravnoteže bio češći kod bulimičko-purgativnog endotipa (25,3 % u odnosu na 16,7 %; $p=0,003$), dok je hiperfosfatemija bila učestalija kod restriktivnog endotipa (21,7 % u odnosu na 17,2 %; $p=0,009$), što je u skladu s literaturnim podacima.

Tablica 7 Učestalost poremećaja acidobazne ravnoteže i hiperfosfatemija s obzirom na endotip AN

		Endotip		p
		Restriktivni n(%)	Bulimičko-purgativni n(%)	
Poremećaj acidobazne ravnoteže	Ne	30 (83,3)	62 (74,7)	0,003*
	Da	6 (16,7)	21 (25,3)	
Hiperfosfatemija	Ne	36 (78,3)	101 (82,8)	0,009*
	Da	10 (21,7)	21 (17,2)	

S obzirom na endotip (**Tablica 8**) utvrđena je značajna razlika u vrijednostima suviška baze ($p=0,043$) te pH krvi ($p<0,001$). Bulimičko–purgativni endotip AN ima viši pH krvi (7,43 naprema 7,40) koja je s obzirom na prosječnu vrijednost gotovo u rangu alkalozе ($pH \geq 7,45$) u odnosu na restriktivni endotip AN. Ovi rezultati ukazuje na purgativne tehnike kojima pribjegavaju te pacijentice, odnosno samoizazivanje povraćanja i/ili primjena diuretika i laksativa (Winston i sur., 2012). Ovim rezultatima u prilog ide i činjenica kako je upravo poremećaj acidobazne ravnoteže češći kod bulimičko-purgativnog endotipa (**Tablica 7**). Ipak, važno je istaknuti kako je sama tehnika vađenja krvi, temperatura, status pacijenta neposredno prije vađenja krvi i drugi čimbenici važni kod određivanja pH. Ovdje je korištena metoda potenciometrije s osjetljivošću $\pm 0,001$.

Nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima serumskog Mg, Ca, Cl, Na, K iako je vidljivo da bulimičko-purgativni endotip ima niže vrijednosti K i Mg u odnosu na restriktivni endotip AN (**Tablica 8**).

Tablica 8 Parametri acidobazne ravnoteže ovisno o endotipu

	Bulimičko–purgativni endotip		Restriktivni endotip		p
	n	Srednja vrij ± SD	n	Srednja vrij. ± SD	
bikarbonati	36	24,04 ± 3,09	80	23,21 ± 2,73	0,15
BE	35	-0,15 ± 2,82	80	-1,14 ± 2,17	0,043*
pH	36	7,43 ± 0,03	79	7,40 ± 0,03	<0,001*
Mg	44	0,89 ± 0,08	120	0,91 ± 0,08	0,34
Ca	47	2,51 ± 0,12	120	2,53 ± 0,11	0,49
Cl	47	103,04 ± 2,64	121	103,47 ± 3,04	0,39
Na	47	140,00 ± 2,37	121	140,43 ± 2,47	0,31
K	47	4,03 ± 0,37	121	4,08 ± 0,37	0,45

t-test za nezavisne varijable; *označava statističku značajnost kod $p<0,05$; SD – standardna devijacija, N – broj ispitanika u ukupnom uzorku

Između pacijentica sa nepromijenjenim acidobaznim statusom te pacijentica u kojih je utvrđena promjena u acidobaznom statusu postoji statistički značajna razlika ($p=0,045$) u vrijednosti ITM-a: ispitanice sa promijenjenom acidobaznom ravnotežom imaju niže vrijednosti ITM-a u odnosu na drugu skupinu (15,09 naprema 15,88). Također, ispitanice sa promijenjenom acidobaznom ravnotežom imaju veće vrijednosti TSF u odnosu na ispitanice sa nepromijenjenom ravnotežom ($p=0,033$) (**Tablica 9**), koji je važan indikator nutritivnog statusa kod AN. Ovi podaci su također u skladu s već spomenutom većom učestalošću acidobazne neravnoteže kod bulimičko-purgativnog endotipa AN.

Tablica 9 Promjene u parametrima u odnosu na acidobazni status ispitanica

	Nepromijenjena acidobazna ravnoteža		Promijenjena acidobazna ravnoteža		p
	n	Srednja vrij ± SD	n	Srednja vrij. ± SD	
ITM	100	15,88 ± 1,81	28	15,09 ± 1,85	0,045*
TSF (mm)	43	3,45 ± 1,69	11	4,75 ± 1,92	0,033*

T-test za nezavisne varijable; Nepromijenjena acidobazna ravnoteža, promjena u 0 ili 1 parametar, Promijenjena acidobazna ravnoteža, promjena u barem 2 parametra; *označava statističku značajnost kod $p<0,05$; SD – standardna devijacija, n – broj ispitanika u ukupnom uzorku

U **Tablici 10** su prikazani rezultati usporedne analize pacijentica kod kojih je utvrđena promjena u Ca, Mg i/ili K gdje su izdvojene pacijentice s poremećajem u jednom parametru te one koje imaju promjenu u dva ili sva tri parametra. Pacijentice s poremećajem mineralnog statusa u dva ili tri parametra su imale niži pH krvi (7,39 naprema 7,42; $p<0,001$) te više vrijednosti kreatinina (81,50 naprema 73,82 μmol ; $p=0,025$) i ukupnih proteina (76,38 naprema 74,36 g/L; $p=0,039$) u odnosu na pacijentice sa poremećajem u jednom parametru (**Tablica 10**). Ova tri minerala su izdvojena jer djeluju sinergistički, odnosno, promjena jednog često uzrokuje promjenu u vrijednostima drugog elektrolita (Čepelak i sur., 2004). Magnezij je potreban za transport iona, kao što su kalij i kalcij, kroz stanične membrane. Sprječava izlazak kalija iz stanice te je potreban za rad Na/K crpke, antagonist je kalciju te se s njim natječe za vezanje na transportne proteine i sam ulazak u stanicu (Definicija hrane, 2019). U stanju hipomagnezije može doći do pretjerane osjetljivosti mišića zbog nekontroliranog vezivanja kalcija, što se može očitovati kao tetanija (Young i sur., 2011). Magnezij sudjeluje u

metabolizmu PTH, a posljedično i u metabolizmu kostiju. Hipomagnezijemiju prati i hipokalcijemija na što upućuje prikaz slučaja Fonseca i Havard (1985).

Tablica 10 Razlike u odabranim parametrima povezanim sa analizom krvi
i parametrima vezanima uz hospitalizaciju ispitanica

	Promjena mineralnog statusa u ≤ 1 parametru		Promjena mineralnog statusa u 2 ili 3 parametra		p
	n	Srednja vrij ± SD	n	Srednja vrij. ± SD	
pH	86	7,42 ± 0,029	36	7,39 ± 0,032	<0,001*
Kreatinin	88	73,82 ± 17,49	38	81,50 ± 17,44	0,025*
Ukupni proteini	134	74,36 ± 5,67	42	76,38 ± 4,85	0,039*
Trajanje n.p./dana	120	26,01 ± 12,35	41	23,63* ± 15,23	0,32
Trajanje bolesti/mj	137	13,88 ± 9,27	43	9,27 ± 7,14	0,06

T-test za nezavisne varijable; *označava statističku značajnost kod $p < 0,05$; SD – standardna devijacija, n – broj ispitanika u ukupnom uzorku

Hiperfosfatemija je jedan od dijagnostičkih parametara za BN (Bonne i sur., 1995) pa se može i očekivati kod bulimičko-purgativnog endotipa AN. Od 33 ispitanice s utvrđenom hiperfosfatemijom, 2 pripadaju endotipu EDNOS-a, 10 pripada bulimičko-purgativnom endotipu, a 21 restriktivnom endotipu AN.

Hiperfosfatemija se najčešće razvija uslijed smanjenog izlučivanja fosfora putem bubrega zbog smanjene bubrežne funkcije te je indikator povećanog rizika od akutnog zatajenja bubrega. Zatajenje bubrega česta je i po život opasna komplikacija u AN (Osorio i sur., 2013). Osim toga, respiratorna acidoza također može biti uzrok hiperfosfatemije uslijed redistribucije fosfora u organizmu (Galloway i sur., 2007). Hiperfosfatemija podrazumijeva povećane vrijednosti serumskog fosfora, a najčešće je prati i poremećaj kalcija, glukoze, kreatinina i ureje. Od ukupnog broja pacijentica s utvrđenom hiperfosfatemijom (**Tablica 7**) 16 je imalo i povišene vrijednosti kreatinina, a jedan dio je imao povišene vrijednosti ureje (*rezultati nisu prikazani*). Povećane vrijednosti kreatinina i ureje se koriste kao biomarkeri dehidracije i/ili bubrežnog oštećenja. Zbog bubrežnog oštećenja, koncentracije kalija, magnezija i fosfora serumski mogu biti povećane iako su ukupne zalihe u tijelu realno smanjenje (Winston, 2012; Čepelak i sur., 2004).

Tablica 11 Razlike u biokemijskim parametrima ovisno o prisutnoj hiperfosfatemiji

	Serumski fosfor unutar referentnog intervala		Hiperfosfatemija		p
	n	Srednja vrij ± SD	n	Srednja vrij. ± SD	
Dob (god)	149	14,97 ± 2,43	33	14,12 ± 2,56	0,075
IBW (kg)	149	55,22 ± 6,60	33	52,25 ± 8,24	0,027*
BMI	149	15,74 ± 1,94	33	16,01 ± 1,93	0,48
% gubitka TM	144	22,63 ± 9,84	31	18,41 ± 9,47	0,031*
Feritin	134	124,53* ± 97,68	28	80,44 ± 43,06	0,021*
Glukoza	147	4,48 ± 0,85	30	4,62 ± 0,60	0,41
Transferin	133	2,26 ± 0,47	27	2,48 ± 0,36	0,020*
Cl	148	103,20 ± 2,96	33	104,49 ± 2,53	0,023*

T-test za nezavisne varijable; *označava statističku značajnost kod $p < 0,05$; SD – standardna devijacija, n – broj ispitanika u ukupnom uzorku

U skupini ispitanica s hiperfosfatemijom utvrđena je statistički značajno niža IBW (52,25 kg naprema 55,22 kg; $p=0,027$), značajniji gubitak TM (18,41 % naprema 22,64 % gubitka TM; $p=0,031$), niža vrijednost feritina ($p=0,021$) a viša vrijednost transferina ($p=0,020$). Također, imale su statistički značajno višu vrijednost klora ($p=0,023$) u odnosu na pacijentice kod kojih je serumski fosfor unutar referentnog raspona (**Tablica 11**).

5. ZAKLJUČCI

Na osnovi rezultata ovog istraživanja, a uzimajući u obzir ciljeve i hipoteze rada može se zaključiti slijedeće:

- Poremećaj acidobazne ravnoteže češći je kod bulimičko–purgativnog endotipa (25,3 % u odnosu na 16,7 %; $p=0,003$), dok je hiperfosfatemija učestalija kod restriktivnog endotipa (21,7 % u odnosu na 17,2 %; $p=0,009$), što je u skladu s literaturnim podacima.
- Bulimičko–purgativni endotip AN u usporedbi s restriktivnim endotipom ima nešto viši pH krvi (7,43 naprema 7,40; $p<0,001$) koji upućuje na tehnike kojima oboljeli pribjegavaju (samoizazivanje povraćanja te primjena diuretika i/ili laksativa).
- Hiperfosfatemija, iako jedan od dijagnostičkih indikatora za BN se kod restriktivnog endotipa AN najčešće razvija kao posljedica smanjenje funkcije bubrega te je indikator povećanog rizika od akutnog zatajenja bubrega. Rezultati ovog istraživanja govore u prilog povećanog rizika od akutnog zatajenja bubrega. Kod 16 od 22 pacijentica kojima je utvrđena hiperfosfatemija su imale i povišene vrijednosti kreatinina, a utvrđena je i statistički značajno niža IBW (52,25 kg naprema 55,22 kg; $p=0,027$), značajniji gubitak TM (18,41 % naprema 22,64 % gubitka TM; $p=0,031$), niža vrijednost feritina ($p=0,021$) i viša vrijednost transferina ($p=0,020$) i klora ($p=0,023$) u odnosu na pacijentice kod kojih je serumski fosfor unutar referentnog raspona.
- Serumski Ca, Mg i /ili K često djeluju sinergistički, a povezani su s Na/K crpkom i metabolizmom kostiju te njihov promijenjeni status povećava rizik od niza komplikacija. Pacijentice s AN kod kojih su promijenjena dva ili sva tri minerala imaju niži pH krvi (7,39 naprema 7,42; $p<0,001$) te veće vrijednosti kreatinina (81,50 naprema 73,82 μmol ; $p=0,025$) i ukupnih proteina (76,38 naprema 74,36 g/L; $p=0,039$).

6. LITERATURA

- Asarian L, Geary N: Sex differences in the physiology of eating. *American journal of physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305(11): 1215–1267, 2013.
- Baker JH, Schaumberg K, Munn-Chernoff MA: Genetics of Anorexia Nervosa. *Current Psychiatry Report*, 19(11): 84, 2017.
- Bang L, Rø Ø, Endestad T: Normal gray matter volumes in women recovered from anorexia nervosa: a voxel-based morphometry study. *BMC Psychiatry*, 16: 144, 2016.
- Banjari I: Gastrointestinalne bolesti. *PPT prezentacije*. Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, 2018.
- Barron LJ, Barron RF, Johnson JCS, Wagner I, Ward CJB, Ward SRB, i sur: A retrospective analysis of biochemical and haematological parameters in patients with eating disorders. *Journal of Eating Disorders*, 5: 32, 2017.
- Batista M: Psihološki profil osoba s poremećajem hranjenja i pretilih osoba. U *Debljina i poremećaji u jedenju – lice i naličje istog problema*, str. 33-39, Medicinska naklada Zagreb, Zagreb 2014.
- Batista M, Žigić Antić L, Žaja O, Jakovina T, Begovac I: Predictors of Eating Disorder Risk in Anorexia Nervosa Adolescents. *Acta Clinica Croatica*, 57(3.): 399-410, 2018.
- Bayless JD, Kanz JE, Moser DJ, McDowell BD, Bowers WA, Andersen AE, Paulsen JS: Neuropsychological characteristics of patients in a hospital-based eating disorder program. *Annals of Clinical Psychiatry*, 14(4): 203-207, 2002.
- Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, i sur: Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One*, 12(6): e0179739, 2017.
- Bulik CM, Blake L, Austin J: Genetics of Eating Disorders: What the Clinician Needs to Know. *Psychiatric Clinics of North America*, 42(1): 59-73, 2019.
- Crnković D: Psihijatar kao dio multidisciplinarnog tima u liječenju poremećaja hranjenja. U *Debljina i poremećaji u jedenju – lice i naličje istog problema*, str. 41-42, Medicinska naklada Zagreb, Zagreb 2014.
- Čepelak I, Štraus B, Dodig S, Labar B: *Medicinsko-biokemijske smjernice*. Medicinska naklada, Zagreb, 2004.

- Day J, Ternouth A, Collier DA: Eating disorders and obesity: two sides of the same coin? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 18(2): 96-100, 2009.
- Definicija hrane: <https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/minerali/magnezij-mg/funkcije/>, pristupljeno 01/07/2019
- Del Ciampo RL, Sawamura R, Del Ciampo LA, Facincani I, Fernandes MIM: Early diagnosis of pseudo-Bartter syndrome in a hot climate region. Importance of suspecting the possibility of this diagnosis. *Paediatrica Croatica*, 58: 155-157, 2014.
- Dell'Oso L, Abelli M, Carpita B: Historical evolution of the concept of anorexia nervosa and relationships with orthorexia nervosa, autism, and obsessive-compulsive spectrum. *Neuropsychiatric Disease Treatment*, 12: 1651–1660, 2016.
- Deschamps V, Salanave B, Chan-Chee C, Vernay M, Castetbon K: Body-weight perception and related preoccupations in a large national sample of adolescents. *Pediatric Obesity*, 10: 15–22, 2015.
- Diamanti A, Basso MS, Castro M, Bianco G, Ciacco E, Calce A, i sur.: Clinical efficacy and safety of parenteral nutrition in adolescent girls with anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health*, 42(2): 111-118, 2008.
- El Ghoch M, Calugi S, Dalle Grave R: Management of Severe Rhabdomyolysis and Exercise-Associated Hyponatremia in a Female with Anorexia Nervosa and Excessive Compulsive Exercising. *Case Reports in Medicine*, ID članka 8194160, 5 stranica, 2016.
- Ewan SL, Moynihan PC: Cardiac arrest: first presentation of anorexia nervosa. *BMJ Case Reports*, 2013, pii: bcr2013200876.
- Fonseca V, Havard CW: Electrolyte disturbances and cardiac failure with hypomagnesaemia in anorexia nervosa. *British Medical Journal (Clinical Research ed.)*, 291(6510): 1680–1682, 1985.
- Galmiche M, Dechellote P, Lambert G, Tavalacci MP: Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *American Journal of Clinical Nutrition*. 109(5): 1402-1413, 2019.
- Galloway E, Doughty L: Electrolyte emergencies and acute renal failure in pediatric clinical care. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 8: 176-189, 2007.

- Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, Guarda AS, Katzman DK, Kohn MR, i sur: A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 49(3): 293–310, 2016.
- Giel K, Zipfel S, Hallschmid M: Oxytocin and Eating Disorders: A Narrative Review on Emerging Findings and Perspectives. *Current Neuropharmacology*. 16(8): 1111–1121, 2018.
- Gumz A, Weigel A, Wegscheider K, Romer G, Löwe B: The psychenet public health intervention for anorexia nervosa: a pre-post-evaluation study in a female patient sample. *Primary Health Care Research and Deelopment*, 19(1): 42–52, 2018.
- Hansen BA, Bruserud Ø: Hypomagnesemia in critically ill patients. *Journal of Intensive Care*, 6: 21, 2018.
- Harrington BC, Jimerson M, Haxton C, Jimerson DC: Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *American Family Psychian*, 91(1): 46-52, 2015.
- Jagielska G, Kacperska I: Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatria Polska*, 51(2): 205–218, 2017.
- Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I: Sudden death in eating disorders. *Vascular Health and Risk Managment*, 8: 91–98, 2012.
- Jukić V, Arbanas G: Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, DSM – V (hrvatski prijevod i hrvatsko izdanje). Naklada Slap, Zagreb: 2014.
- Jurčić, Z: Razvojna dimenzija anoreksije i bulimije nervoze. *Medix*, 10(52): 40-45, 2004.
- Kaštelan D, Koršić M: Endokrinološki poremećaji u anoreksiji. *Medix*, 10(52): 46-47, 2004.
- Kaysar N, Kronenberg J, Polliack M, Gaoni B: Severe hypophosphataemia during binge eating in anorexia nervosa. *Archives of Disease in Childhood*, 66(1): 138–139, 1991.
- Krznarić Ž, Vranešić D: Enteralna prehrana u kliničkoj praksi i primjena kod anoreksije nervoze. *Medix*, 10(52): 61-63, 2004.
- Krznarić Ž: Klinička prehrana u gastroenterologiji. *Novosti u gastroenterologiji*, 15: 169 – 181, 2006.

- Laboratorij KBC „Sestre milosrdnice“, <http://klinkemija.kbcm.hr/katalog.php?KJid=1300> , pristupljeno 10/07/2019.
- Lawson EA, Donoho D, Miller KK, Misra M, Meenaghan E, Lydecker J, i sur.: Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(12): 4710–4716, 2009.
- Mahník-Miloš M: Bolničko liječenje anoreksije i bulimije. *Medix*, 10(52): 59-60, 2004.
- Markičević-Ružičić K, Bitanga S, Krmek N: Kardiološke promjene u anoreksiji nervozi. U *Debljina i poremećaji u jedenju – lice i naličje istog problema*, str. 92-93, Medicinska naklada Zagreb, Zagreb 2014.
- Marvanova M, Gramith K: Role of antidepressants in the treatment of adults with anorexia nervosa. *The Mental Health Clinician*, 8(3): 127–137, 2018.
- McCormick LM, Keel PK, Brumm MC, Bowers W, Swayze V, Andersen A, Andreasen N: Implications of starvation-induced change in right dorsal anterior cingulate volume in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 41(7): 602–610, 2008.
- Mehler PS, Krantz MJ, Sachs KV. Treatments of medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, 3: 15, 2015.
- Miletić M: Kardiovaskularni rizik u djece i adolescenata s restriktivnim tipom anoreksije nervoze. *Diplomski rad*. Prehrambeno tehnološki fakultet Osijek, 2017.
- Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A: Medical Findings in Outpatients With Anorexia Nervosa. *Archives of Internal Medicine*, 165(5): 561–566, 2005.
- Misra M, Klibanski A: Anorexia nervosa and bone. *The Journal of Endocrinology*, 221(3): 163–176, 2014.
- Misra M, Klibanski A: Neuroendocrine consequences of anorexia nervosa in adolescents. *Endocrine Development*, 17: 197-214, 2010.
- Napolitano F, Bencivenga F, Pompili E, Angelillo IF: Assessment of Knowledge, Attitudes, and Behaviors toward Eating Disorders among Adolescents in Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(8): 1448, 2019.

- O'Connor G, Nicholls D: Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutrition In Clinical Practice*, 28(3): 358–364, 2013.
- Oldershaw A, Startup H, Lavender T: Anorexia Nervosa and a Lost Emotional Self: A Psychological Formulation of the Development, Maintenance, and Treatment of Anorexia Nervosa. *Frontiers of Psychology*, 10: 219, 2019.
- Osório E, Milheiro I, Brandão I, Roma Torres A: Anorexia nervosa and dialysis: we have no time when the body is so damaged!. *BMJ Case Reports*, 2013. ppi: bcr2012007294.
- Pocrnjić I: Netiroidna bolest štitnjače u djece i adolescenata sa restirktivnim tipom anoreksije nervoze. *Diplomski rad*. Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, 2017.
- ZZJZ, Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“: *Poremećaji hranjenja, Vodič za otkrivanje, razumijevanje i traženje pomoći*. Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb 2014.
- Sabo N: Oralne manifestacije poremećaja u jedenju- anoreksije i bulimije nervoze. *Diplomski rad*. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2018.
- Sarner Levin K, Canetti L, Latzer Y, Bonne O, Lerer B: Anorexia Nervosa, Selflessness, and Gender-role Identity: A Study of Daughters and Parents. *Israel Journal of Psychiatry*, 55(1): 25-34, 2018.
- Schaumberg, K, Welch E, Breithaupt L, Hübel C, Baker JH, Munn-Chernoff MA, Bulik CM i sur: The Science Behind the Academy for Eating Disorders' Nine Truths About Eating Disorders. *European Eating Disorders Review*, 25(6): 432–450, 2017.
- Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Steiger A: Ghrelin Stimulates Appetite, Imagination of Food, GH, ACTH, and Cortisol, but does not Affect Leptin in Normal Controls. *Neuropsychopharmacology*, 30: 1187–1192, 2005.
- Schorr M, Miller KK: The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(3): 174–186, 2017.
- Seitz J, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B: Extend, Pathomechanism and Clinical Consequences of Brain Volume Changes in Anorexia Nervosa. *Current Neuropsychopharmacology*, 16(8): 1164–1173, 2018.

- Singhal V, Misra M, Klibanski A: Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*, 21(1): 64–70, 2014.
- Štengl I: Poremećaji hranjenja i sposobnost za sakrament ženidbe. *Bogoslovska smotra*, 82(1): 15-42, 2012
- Talbot BE, Lawman SH: Eating disorders should be considered in the differential diagnosis of patients presenting with acute kidney injury and electrolyte derangement. *BMJ Case Reports*, 2014. pii: bcr2013203218.
- Tay CT, Teede HJ, Hill B, Loxton D, Joham AE: Increased prevalence of eating disorders, low self-esteem, and psychological distress in women with polycystic ovary syndrome: a community-based cohort study. *Fertility and Sterility*, 2019, pii: S0015-0282(19)30308-5.
- Tran J, Story C, Moore D, Metz M: Unexpected increased ferritin concentration in patients with anorexia nervosa. *Annals of Clinical Biochemistry*, 50(5): 502-504, 2013.
- Turk Wensveen T, Krznarić Zrnić, Hauser G, Crnčević-Orlić Ž: Hiponatrijemija – dijagnostički i terapijski pristup. *Medicina Fluminensis*, 50(4): 414-424, 2014.
- Uchôa FNM, Uchôa NM, Daniele TMDC, Lustosa RP, Garrido ND, Deana NF i sur. Influence of the Mass Media and Body Dissatisfaction on the Risk in Adolescents of Developing Eating Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(9):1508, 2019,
- Ugras M, Bicer S, Coskun FT, Romano E, Ekci B: Superior mesenteric artery syndrome: A rare but life threatening disease. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 17(2):70–72, 2017.
- Vidović V: Feeding and Eating Disorders in Infancy, Childhood and Adolescence. *Medicus*, 18(2): 185-191, 2009.
- Wada S, Nagase T, Koike Y, Kugai N, Nagata N: A Case of Anorexia Nervosa with Acute Renal Failure Induced by Rhabdomyolysis; Possible Involvement of Hypophosphatemia. *Internal Medicine*, 31(4): 478-482, 1992.
- Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS: Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *The American Journal of Medicine*, 129(1): 30-37, 2016.

- Winston AP: The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 49(2): 132-143, 2012.
- Young J, Henderson MC, Thompson GRJ: Anorexia Nervosa: Russell's Sign with Concurrent Tetany. *Journal of General Internal Medicine*, 26(6): 688, 2011.
- Zakanj Z, Grgurić J: Utjecaj dojenja na pojavu poremećaja hranjenja u dječjoj dobi. *Medix*, 10(52): 77-79, 2004.
- Zoletić E, Duraković Belko E: Body image distortion, perfectionism and eating disorder symptoms in risk group of female ballet dancers and models and in control group of female students. *Psychiatria Danubina*, 21(3): 302–309, 2009.
- Žaja O: Poremećaji u jedenju u djece i adolescenata. U *Debljina i poremećaji u jedenju- Lice i naličje istog problema*, str. 1-15. Medicinska naklada Zagreb, Zagreb 2014.